Приложение към член единствен

Фармако-терапевтично ръководство за използване на антимикробни лекарствени продукти

I. АНТИБИОТИЧНА ПОЛИТИКА И АНТИМИКРОБНА ЛЕКАРСТВЕНА РЕЗИСТЕНТНОСТ

Антибиотичната политика е документ на базата на консенсуси между различните клиницисти в отделенията на болницата, микробиологичната лаборатория, болничната аптека, Комисията по инфекции, свързани с медицинското обслужване (ВБИ) и Комисията по лекарствена политика.

Антимикробната лекарствена резистентност (АМР) отразява способността на бактериите или медицински значимите гъбички да продължават съществуването си в присъствието на антибактериално или антимикотично лекарствено средство, дори в доза, по-висока от терапевтичната. Водеща причина за бързото развитие и широкото разпространение на резистентността е нерационалното прилагане на антибиотиците и антимикробните химиотерапевтици:

- не по индикации (Без необходимите индикации),
- неправилен избор на антимикробно средство, несъобразяване с локалната резистентност на микробите в лечебното заведение,
- приложение в неадекватен терапевтичен режим.

Антимикробната лекарствена резистентност компрометира терапията, удължава болничния престой на пациентите, води до трайно инвалидизиране и повишава разходите за лечение. Нарастващата ненаучнообоснована употреба на антимикробни средства води до нарастване на честотата на резистентността.

Профилактиката (превенцията) на АМР се основава на рационална употреба на антимикробни средства, гарантирана от гъвкава и периодично/ежегодно обновявана антибиотична политика в лечебното заведение; разумно използване на профилактика и лечение с цел ограничаване на появата на множествена резистентност; мониториране на микробната лекарствена резистентност и антибиотичната употреба.

II. НАСОКИ ЗА ЕМПИРИЧНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА АНТИБИОТИЦИ ЗА ПЕРИ-ОПЕРАТИВНА ПРОФИЛАКТИКА (ПОП) В ХИРУРГИЯТА

1. Общи насоки

Цел на периоперативната антибиотична профилактика

Целта на периоперативната антибиотична профилактика е да предпази организма от развитието на следоперативна хирургична инфекция.

Като "следоперативна хирургична инфекция" се приема всяка инфекция, възникнала на мястото или в съседство на оперативната интервенция (оперативна рана и/или вътрешен орган) в срок до 30 дни от дни от нейното извършване. При извършване на хирургични интервенции с използване на синтетични материали, срокът за следоперативна инфекция се увеличава до 90 дни, при инплани до година.

Приема се, че ПОП потиска бактериалната транслокация и колонизация, с което се намалява риска от развитие на следоперативни възпалителни усложнения.

Основни принципи при избор на антимикробни средства за ПОП

Антибиотиците за ПОП трябва:

- да са активни срещу микроорганизмите, най-често контаминиращи хирургичните рани при различните видове процедури;
- да имат минимални нежелани реакции;
- да имат приемлива цена;
- да се прилагат в подходяща доза и време, осигуряващи адекватна концентрация по време на потенциалната бактериална контаминация;
- да се прилагат възможно най-кратко за ограничаване вероятността за развитие на антибиотична резистентност.

За ПОП да се използват антибиотици с възможно най-тесен антимикробен спектър (пеницилини, цефалоспорини I и II генерация). Широкоспектърни антибиотици трябва да се използват главно за терапия с цел да се съхрани по-дълго антимикробната им активност.

Принципи за техническо изпълнение на периоперативна антибиотична профилактика

- Метод за въвеждане на антибиотика в организма: интравенозно;
- Начало на венозната инфузия: до 60 мин. преди началото на операцията;
- Честота на прием на антибиотик:
    - Препоръчва се **еднократна апликация на антибиотик (**не са доказани предимства на многократното пред еднократното приложение);
    - Повторно дозиране (по време на оперативната интервенция) е показано при операции с продължителност по-голяма от 3 часа. Дозовият интервал да бъде съобразен фармако-кинетиката на антибиотика;
    - Решението за продължаване на профилактиката с допълнителни дози след края на операцията да се базира на реална оценка за повишен риск от хирургична инфекция;
    - При клинични и лабораторни данни за започваща инфекция антибиотичната профилактика да продължи като антибиотично лечение. То се извършва или със

същите, или с други антибиотици (според микробиологичните резултати).

2. Таблица 1. ПОП в общата и гръдната хирургия

Клинична структура/ процедури	**Очаквана етиология**	**Препоръчителна профилактика**	**Алтернатива**	**Коментар**
Торакална и сърдечна хирургия	*S. aureus* – MSSA *S. epidermidis*	**Cefazolin** – 1-2 g *(IV) еднократно или **Cefuroxime** – 1,5 g (IV) еднократно	**Vancomycin** 1,0 g (IV) еднократно	**Vancomycin** 1,0 g (IV) еднократно може да влезе в съображение като алтернатива, при алергични към β- лактами пациенти.
Профилактика на стафилококови инфекции в торакална и сърдечно-съдова хирургия	*S. aureus* – MSSA/MRSA	**Mupirocin** 2%, интраназално, вечерта преди операцията и 5 дни следоперативно – 2 пъти дневно		При пациенти, с носителство на *S. aureus* в носа, особено такива с MRSA.
Съдова хирургия	*S. aureus* – MSSA/MRSA, *S. epidermidis*	**Cefazolin** – 1-2 g (IV) еднократно или **Cefuroxime** – 1,5 g (IV) еднократно	**Vancomycin** 1,0 g (IV) еднократно с или без **Gentamicin** – 80 mg (IV) еднократно	**Cefuroxime** се прилага 3-5 мин преди операцията, а **Vancomycin** и **Gentamicin** много бавно IV около час, дори и повече преди операцията. **Gentamicin** се включва в комбинация при пациенти със съмнение за ендокардит.
Хирургия на жлъчни пътища Ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография (ЕРХПГ)	Гр. (-) бактерии, предимно *E. coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp.* и др. *Enterococcus spp.,* рядко *Candida spp.*	**Cefazolin** – 1-2 g (IV) еднократно или **Cefoxitin** – 1-2 g (IV) еднократно **Ciprofloxacin** 500 – 750 mg (IV) еднократно, два	**Cefotetan** – 1-2 g (IV) еднократно Или **Ampicillin/Sulbactam** 3,0 g (IV) еднократно или. Vancomycin 15	Прилагат се непосредствено преди операцията. **Ciprofloxacin** се прилага при пациенти с алергия към β-

		часа преди процедурата	mg/kg (max. 2 g) IV като единична доза) ИЛИ Clindamycin 900 mg IV като единична доза + Aztreonam 2 g IV като единична доза ИЛИ Gentamicin 5 mg/kg IV като единична доза ИЛИ флуорохинолон IV като единична доза.	лактами. При холангит **Piperacillin/ Tazobactam** 4,0 g на 8 h (IV) или **Ampicillin/ Sulbactam** 3,0 g на 6 h (IV). Холангитът се приема за инфекция, което налага продължителност на лечението. При ЕРХПГ се прилага антибиотична профилактика, когато се установи нарушен билиарен дренаж
Гастро-дуоденална хирургия (хирургия на стомах и проксимална част на тънки черва)	*S. aureus* – (MSSA/MRSA) *S. pyogenes* E. coli Klebsiella spp. Enterococcus spp. По-рядко: други аеробни грам-негативни бактерии, други стрептококи и стафилококи Казуистика: Clostridium spp.	**Cefazolin** – 1-2 g (IV) еднократно Или **Cefoxitin** – 1-2 g (IV) еднократно Ciprofloxacin 400 mg IV 2 преди процедурата (ако позволява профила на резистентността) или Piperacillin/Tazobactam 4,5 g IV 1 ч. преди процедурата.	**Gentamicin** 1,5 mg/kg (IV) еднократно Vancomycin 15 mg/kg (max. 2 g) IV като единична доза ИЛИ Clindamycin 900 mg IV като единична доза + Aztreonam 2 g IV като единична доза ИЛИ Gentamicin 5 mg/kg IV като единична доза ИЛИ флуорохинолон IV като единична доза.	**Cefazolin** се прилага непосредствено преди операцията (3-5 мин), а **Gentamicin** се инфузира за около час и повече преди операцията.
Колоректална хирургия (хирургия на дистална част на тънки черва и дебело черво, вкл. апендектомия при не усложнен	Гр. (-) бактерии, *E. coli, Klebsiella spp. Enterococcus spp. B. fragilis и др. анаероби*	**Cefazolin** – 1-2 g (IV) еднократно + **Metronidazole** 1,0 g (IV) еднократно или **Cefoxitin** 1-2 g (IV)еднократно или	**Gentamicin** 1,5 mg/kg (IV) еднократно + **Metronidazole** 1,0 g (IV) еднократно или **Ciprofloxacin** 400 mg (IV) еднократно	**Cefuroxime** се прилага непосредствено преди операцията (3-5 мин), **Gentamicin** се инфузира за около час и

апендицит**)**		**Cefotetan** – 1-2 g (IV) еднократно Ampicillin /Sulbactam 3 g IV + Metronidazole 500 mg IV. Meropenem 1 g IV	При алергия към бета-лактами: Clindamycin 900 mg IV + Gentamicin 5 mg/kg IV еднократна доза или Aztreonam 2 g IV или Ciprofloxacin 400 mg IV	повече преди операцията. При алергия към бета-лактами: **Clindamycin** – 900 mg (IV) еднократно + **Gentamicin** 5 mg/kg (IV) еднократно или **Ciprofloxacin** 400 mg (IV) еднократно Ampicillin-Sulbactam. Вече не е препоръчителен при емпирична терапия на перитонит
Хирургия на малък таз, акушерска и гинекологична хирургия (вкл. хистеректомия**)**	Гр. (-) бактерии, *E. coli, Klebsiella spp.* (аеробни) Анаеробни стрептококи *B. fragilis*	**Cefazolin** – 1-2 g (IV) еднократно Или **Cefoxitin** 1-2 g (IV) еднократно или **Cefotetan** – 1-2 g (IV) еднократно Вагинална или абдоминална хистеректомия: Ampicillin-Sulbactam 3 g IV като единична доза Цезарово сечение: Cefazolin 2 g IV като единична доза + Azithromycin 500 mg IV като единична доза Постоперативна профилактика при жени със затлъстяване, към единичната доза Cefazolin, се добавят Cephalexin 500 mg	**Clindamycin** – 900 mg (IV) еднократно + **Gentamicin** 5 mg/kg (IV) еднократно или **Ciprofloxacin** 400 mg (IV)еднократно +**Metronidazole** 1,0 g (IV) еднократно При хистеректомия: Vancomycin + aminoglycoside Vancomycin + Aztreonam Clindamycin + Aztreonam	**Cefazolin** се прилага непосредствено преди операцията (3-5 мин), **Gentamicin** се инфузира за около час и повече преди операцията. Алтернативните средства се прилагат при алергия към β-лактами.

		+ Metronidazole 500 mg /8h за 48 часа след цезаровото сечение Прекъсване на бременността (1-ви триместър): Doxycycline 300 mg p.o., като100 mg 1 преди процедурата, следвано от 200 mg след процедурата		
Хирургия на млечната жлеза, херниография	*S. aureus* – MSSA/MRSA Гр. (-)бактерии, *E. coli, Klebsiella spp.* (аеробни) при мацерирана кожа Анаеробни стрептококи *B. fragilis* Streptococcus spp.	**Cefazolin** – 1-2 g (IV) еднократно или **Clindamycin** – 900 mg (IV) еднократно или **Vancomycin** 1,0 g (IV) еднократно Ampicillin-Sulbactam 3 g IV като единична доза		**Cefazolin** се прилага непосредствено преди операцията (3-5 мин), а **Vancomycin** много бавно IV около час, дори и повече преди операцията.

*(IV) – интравенозно

3. Таблица 2. ПОП в областта на хирургията на глава и шия

Клинична структура/ Процедури	Препоръчителна профилактика	Алтернатива	Коментар
В областта на глава и шия	**Cefazoline** IV 2g еднократно **+/-** **Metronidazole** IV 500 mg еднократно Cefazolin 2 g IV като единична доза при чисти процедури При чисти-контаминирани процедури Cefazolin 2 g IV или Cefuroxime 1,5 g IV като единична доза + Metronidazole 500 mg IV като единична доза или Ampicillin-Sulbactam 3 g IV като единична доза	**Clindamycin** IV 600-900 mg еднократно +/- **Gentamicin** IV 5 mg/kg еднократно или Tobramycin 5 mg/kg IV x 1доза Amoxicillin/Clav. acid 1000 mg-200 mg IV x 1 dose	Чести патогени са анаеробите, Грам (-) чревни бактерии и S. aureus. Неконтаминираните глава и шия не се нуждаят от профилактика.

4. Таблица 3. ПОП в ортопедия и травматология

Клинична структура/ Процедури	Препоръчителна профилактика	Коментар
При смяна на стави /различни от таз/	**Cephazoline** I.V. 1-2g еднократно **Cefuroxime** I.V. 1.5g еднократно или **Vancomycin** при колонизация с MRSA 15 mg/kg I.V. еднократно (да се използва 1,5 g IV при телесна маса >90 kg) или **Clindamycin** 900 mg I.V. еднократно При алергии към цефалоспорини, в отделения, където се предполага инфекция от грам-негативни бактерии да се добави: Aztreonam 2 g IV единична доза ИЛИ Gentamicin или Tobramycin 5 mg/kg IV като единична доза ИЛИ Ciprofloxacin 400 mg IV като единична доза	Чести причинители са S. aureus и S. epidermidis. Vancomycin се препоръчва за болници с висок риск от MRSA инфекции или за пациенти, алергични към пеницилин или цефалоспорини. За операции с чести инфекции от Грам(-) бактерии се препоръчват аминогликозиди: Gentamicin, Amikacin, Tobramycin. При колонизация на пациента със S. aureus се извършва деколонизация с Mupirocin
Отворена операция на затворени фрактури с вътрешна фиксация	**Ampicillin /Sulbactam 2+1** g/ I.V.	

5. Таблица 4. ПОП в кардиохирургията

Отделения/ процедури	**Очакван бактериален причинител**	**Препоръчителна профилактика**	**Алтернативна профилактика**	**Коментар**
Реконструкция на абдоминална аорта Всички съдови процедури за имплантиране на протези Стернотомия Отворена сърдечна хирургия Пациенти с пейсмейкъри	*S. aureus* – *MSSA* *S. epidermidis* *S. aureus MRSA*	**Cephazoline**– 1- 2 g (IV) еднократно **Vancomycin** 15 mg /kg (IV) еднократно	**Vancomycin** 15 mg /kg (IV) еднократно **Teicoplanin** 6mg /kg (IV) еднократно	**Vancomycin и Teicoplanin** еднократно могат да влязат в съображение, като алтернатива при *MRSA* и алергични към β- лактами.
Профилактика на стафилококово носителство в кардиохирургията	*S. aureus* – *MSSA/MRSA*	**Mupirocin** 2%, интраназално, вечерта преди операцията и 5 дни следоперативно – 2 пъти дневно		При пациенти, носни носители на *S. aureus*, особено MRSA.

6. Таблица 5. ПОП в офталмологията

Отделения/ процедури	Очакван бактериален причинител	Препоръчителна профилактика	Алтернативна профилактика	Коментар
Всички процедури	*S. aureus* *Staphylococcus coag. negative* *Др. кожни контаминанти*	**5 % Povidonum-iodum** с тампон за конюнктивалния сак, клепачите и периорбиталната кожа и съхнене 2 мин.	**0.05% Chlorhexidine acetate** със съхнене 5 мин.	При алергични към Povidonum-iodum пациенти се използва **0.05% Chlorhexidine.**
Екстра-окуларни процедури: <u>Без наличие на инфекциозен процес:</u> Конюнктивални процедури Процедури на очно двигателните мускули Ентропион/ектропион <u>Процедури, при които инфекция може да бъде проявена:</u> Например-Дакриоцистоиностома	*S. aureus* *Staphylococcus coag. negative* *Др. кожни контаминанти* *S. aureus* *Staphylococcus coag. negative* *Др. кожни контаминанти*	**Cephazoline 2 g IV** (при деца 30 mg/kg до 2 g.) При пациенти над 120 kg 3g/kg) **Cephazoline 2 g IV** (при деца 30mg/kg до 2 g.) При пациенти над 120 kg 3g/kg)	**Clindamycin 600 mg IV** (деца 10 mg/kg до 450 mg) еднократно **Clindamycin 600mg IV** (деца 10 mg/kg до 450 mg)	При висок риск от *S. aureus* MRSA инфекция се използва **Clindamycin 600 mg IV** При висок риск от *S. aureus* MRSA инфекция се използва **Clindamycin 600mg IV Chloramphenicol 0.5%** капки за очи 4 пъти дневно/ 7 дни след операция
Интра-окуларни процедури импланти на леща кератопластика трабекулектомия роговични трансплантi		**Cephazoline 1g IV/0.1 ml** вътрекамерно в края на процедурата **Chloramphenicol 0.5%** капки за очи 4 пъти дневно/ 7 дни след операция	**Tobramycin 0,3%** капки за очи 4 пъти дневно/ 7 дни след операция	Вътрекамерно **Moxifloxacin 0.5%** може да бъде използван, като алтернатива на cefdazidime, Cefazolin Използването на Vancomycin вътрекамерно не се препоръчва поради риск от хеморагични оклузии и ретинален васкулит

Процедури на стъкловидното тяло: отлепване на ретината склерално протезиране криотерапия		**Ceftazidime 2.25mg/0.1ml** субконюнктивално в края на процедурата **Chloramphenicol 0.5%** капки за очи 4 пъти дневно/ 7 дни след операция	**Tobramycin 0,3%** капки за очи 4 пъти дневно/ 7 дни след операция	Вътрекамерно Moxifloxacin 0.5% може да бъде използван, като алтернатива на Ceftazidime/Cefazolin Използването на Vancomycin вътрекамерно не се препоръчва поради риск от хеморагични оклузии и ретинален васкулит

7. Таблица 6. ПОП при хирургични интервенции в областта на глава и шия в оториноларингологията

Клинична структура/ Процедури	Препоръчителна профилактика	Алтернатива	Коментар
УНГ хирургични интервенции	**Cefazoline** IV 2g еднократно **+/- Metronidazole** IV 500 mg еднократно Cefazolin 2 g IV като единична доза при чисти процедури При чисти-контаминирани процедури Cefazolin 2 g IV или Cefuroxime 1,5 g IV като единична доза + Metronidazole 500 mg IV като единична доза или Ampicillin-Sulbactam 3 g IV като единична доза	**Clindamycin** IV 600-900 mg еднократно +/- **Gentamicin** IV 5 mg/kg еднократно Amoxicillin/Clav. acid 875 mg-125 mg IV x 1 dose	Периоперативната профилактика е ефективна за процедури, засягащи оралната/фарингеалната лигавица, но дори и с профилактика честотата на инфекции може да е висока.

8. Таблица 7. ПОП в неврохирургията

Клинична диагноза	Очаквана етиология	Препоръчителна антибиотична профилактика	Алтернатива	Коментар
Неврохирургия – краниотомия (чисти без импланти и шънт)	*S. aureus* (MSSA/MRSA), *S. epidermidis*	**Cefazoline** 1-2 g IV еднократно	**Vancomycin** 1 g IV (<90 kg)/ 1,5 g IV (>90 kg) еднократно При наличие на алергия към беталактами и/или Vancomycin: **Clindamycin** 900 mg IV еднократно	**Vancomycin**, който се въвежда бавно IV около 1 час преди операцията.
Неврохирургия – през синуси, оро/назофаринкс и отворена CNS травма	*S. aureus* (MSSA/MRSA), *S. Epidermidis,* анаероби	**Clindamycin** – 900 mg IV еднократно	**Amoxicillin/Clav. acid 1,2 g IV или Cefuroxime** -1,5 g IV еднократно + **Metronidazole** – 0,5 g IV еднократно	
Неврохирургия – шънтиране, интратекални помпи)	*S. aureus* (MSSA/MRSA), *S. epidermidis* Propionibacterium acnes	**Cefazoline** 1-2 g IV (<120 kg) 3 g IV (>120 kg) еднократно	**Vancomycin** 1 g IV (<90 kg)/ 1,5 g IV (>90 kg) еднократно При наличие на алергия към беталактами и/или Vancomycin: **Clindamycin** 900 mg IV еднократно	

9. Таблица 8. ПОП в урологията

Клинична структура/ процедури	Очаквана етиология	Препоръчителна профилактика	Алтернатива	Коментар
Антимикробна профилактика за урологични процедури: цистоскопия, простатна биопсия. • Изборът на лекарства,	*E. coli и други грам-негативни бактерии* *Enterococci*	Средства на първи избор: Цистоскопия - профилактика в такива случаи не се налага, ако урината е стерилна, въпреки това може да се приложат	Виж коментара	Трансректална простатна биопсия: данни за бактериемия при 7% от случаите след приложение на Ciprofloxacin сравнено с 37%

насочени към уро - патогени може да изисква модификация, основана на локалните данни за AMP (има се предвид повишената резистентност към TMP/SMX и флуорквинолони) При урологични операции с коремен достъп, профилактиката е съобразена със съответните стандарти за превенция на хирургичната инфекция.		флуорквинолони или TMP-SMX за пациенти от определени групи (имунокомпрометирани, възрастни пациенти, анатомични особености, и др.) Пациенти с инфекция на уринарния тракт се лекуват съобразно изолирания етиологичен причинител. □ Цистоскопия с манипулация (уретероскопия, биопсия, електро-коагулация, ТУР) Ciprofloxacin 500 mg p.o. или TMP-SMX 1 DS: 160mg/800mg таб. p.o. (TMP-SMX може да бъде алтернатива при пациенти с нисък риск от резистентност) □ Трансректална простатна биопсия Ciprofloxacin 500 mg p.o. 12 ч. преди манипулацията и повторена 12 ч. след първата доза		след приложение на Gentamicin (J Antimicrob Chemother 39:115, 1997). Levofloxacin 500 mg 30-60 min. е ефективна при пациенти с нисък риск, като при повишен риск дозата се увеличава (J Urol 168:1021, 2002). При пациенти с флуорквинолонова профилактика са установени случаи с тежка бактериемия, причинена от резистентни на флуорквинолони бактерии Клиницистите трябва да информират пациентите за възможния риск и да ги съветват за незабавно докладване на симптоми, съмнителни за инфекция. Предоперативната профилактика трябва да бъде определена на базата на

				данните от лечебното заведение, като се вземе предвид данните за чувствителността и превалиращите микробни причинители. (Скринингово микробиологично изследване на фекална проба за детекция на ректална колонизация на бактерии, резистентни към флуорквинолоне все по-често използван метод преди избор на профилактика) (Clin Infect Dis 60: 979, 2015). Съществуват проучвания, които не показват съществено намаляване на риска от инфекция след културелно детерминирана профилактика, (Urology 146: 11, 2015). макар че втора и трета генерация цефалоспорини

				(BMC Urol 16:51, 2016) или добавянето на единична доза гентамицин се предлагат като алтернативи. (като причинители на инфекции на уринарния тракт са докладвани чревни бактерии, продуциращи ESBL или са резистентни на гентамицин или притежават комбинация от двата вида резстентност) (Urol 74:332, 2009). Мета-анализ установява, че fosfomycin trometamol е по ефективен спрямо флуорквинолон ите при превенция на инфекция след трансректална простатна биопсияWorld J Urol: 36: 323, 2018). Друг фармакологиче н анализ предлага профилактика с fosfomycin trometamol при

				изолати с MICs ≤ 4 μg/mL назначена 1-4 ч. Преди простатната биопсия (J Antimicrob Chemother 70: 2068, 2015).

III. НАСОКИ ЗА ЕМПИРИЧНА АНТИМИКРОБНА ТЕРАПИЯ НА НАЙ-ЧЕСТИТЕ ИНФЕКЦИИ

1. Общи насоки:

- Емпиричната антибиотична терапия се основава на внимателно клинично изследване и локалните данни за етиологичната структура и антибиотичната чувствителност на микроорганизмите;
- Всяка антибиотична употреба (употреба на антимикробни лекарства) се съобразява с клиничната диагноза и най-вероятния етиологичен агент;
- Изборът на антимикробно лекарство се съобразява и със структурата на резистентността, толерантността на пациента, локализацията на инфекцията и цената на препарата;
- Антибиотиците трябва да се дозират правилно, като продължителността на антибиотичния курс следва да бъде определена в зависимост от типа на инфекцията;
- Избягват се антибиотични комбинации, когато това е възможно;
- Задължително ПРЕДИ започване на емпирична терапия се взема материал за микробиологично изследване и след получаване на резултатите за идентификация и антимикробната чувствителност на доказаните причинители терапията задължително се коригира;
- За провеждане на обоснована емпирична терапия комисията по антибиотична политика разработва „Справочник за емпирична терапия на най-честите инфекции в лечебното заведение, който съдържа:
- информация за водещите етиологични агенти (бактерии, гъбички и вируси);
- антимикробните средства на първи избор и алтернативните средства, дозата, начина на въвеждане, продължителността на терапията, коментар и секвенциална терапия за основни нозологични единици.
- Извършва се преоценка на терапията на 48-72 час (съобразяване с клиничния ход на инфекцията и микробиологичния резултат – напр. де-ескалация, спиране АБ; преминаване от I.V. път към P.O.)

Емпирична антибиотична терапия се прилага, когато**:**

- се предполага бактериална инфекция, когато се предполага микотична инфекция се прилагат антимикотици, когато при имунокомпрометирани пациенти се предполага

вирусна инфекция се прилагат антивиирусни средства

- не се знае със сигурност причинителят и чувствителността му
- антимикробната терапия се назначават „на сляпо“, но се предполага най-вероятният причинител на инфекцията

Пре-емптивно антимикробно лечение се налага:

- при пациенти с рискови фактори за развитие на инфекция – онко-хематологични, имунокомпрометирани, фебрилни неутропении, рефрактерна фебрилна неутропения, колонизация с кандиди.
- при съмнение за системни микози

Де-ескалираща антимикробна терапия се прави, когато**:**

- след антибиограма се преминава към по-тясно спектърен, по-евтин, по-ниско токсичен антимикробен лекарствен продукт, действащ на конкретния причинител или когато се изясни микотичния или вирусен причинител.

Таблица 9. Препоръки за емпирична терапия при инфекции на ДДП

Анатомично място	Очаквана етиология	Препоръчителна антибиотична терапия	Алтернатива	Коментар
1. Персистираща кашлица >14 дни, Коклюш	*B. pertussis* *B. parapertussis* *M. pneumoniae,* *Chlamydia spp.*	Azithromycin 10 mg/kg/ден p.o. през първия ден, след това 5mg/kg/ден p.o. за 4 дни; или Erythromycin 40mg/kg/ден IV /6h; или Clarithromycin 7.5mg/kg p.o. на 12ч. или Trimethoprim/sulfamethoxazole 8 mg/kg/дневно IV (при деца >6 м.) <u>Azithromycin</u> Новородени (< 1 месец): 10 mg/kg/ден за 5 дни Новородени (1-5 месеца): 10 mg/kg/ден за 5 дни Новородени (> 6 месеца), Деца: 10 mg/kg за ден 1, последвани от 5 mg/kg/ден за дните 2-5 (максимална доза 500 mg) Възрастни: 500 mg за ден 1, след което 250 mg за дните 2-5 <u>Erythromycin</u> Новородени (< 1 месец): Не се препоръчва Новородени (1-5 месеца): 40 mg/kg/ден разпределени на 4 дози за 14 дни Новородени (> 6 месеца), Деца: 40 mg/kg/ден разпределени на 4 дози за 14 дни (максимална доза 2000 mg/ден) Възрастни: 500 mg 4 пъти дневно за 14 дни	При деца: Azithromycin 10 mg/kg/дневно p.o. през първия ден, след това 5mg/kg/ден p.o. за 4 дни; или Erythromycin 40mg/kg/ден IV на 6h; или Clarithromycin 7.5 mg/kg/12 ч. p.o. или Trimethoprim/sulfamethoxazole 8mg/kg/ден IV (при деца >6 м.) <u>Clarithromycin</u> Новородени < 1 месец: Не се препоръчва Новородени 1-5 месеца: 15 mg/kg/ден разпределени на 2 дози за 7 дни Новородени > 6 месеца, деца: 15 mg/kg/ден на 2 дози (максимална доза 1 g/ден) за 7 дни Възрастни: 500 mg 2 пъти/ден за 7 дни <u>Trimethoprim/Sulfamethoxazole</u> новородени (< 1 месец): Контраиндициран Новородени (1-5 месеца): Контраиндициран за възраст < 2месеца; <u>Trimethoprim/Sulfamethoxazole</u> (8/40 mg/kg/ден) на 2 дози за 7 дни (възраст > 6 месеца), деца:	IV (интравенозно) i.m. (интрамускулно) p.o. (перорално)

			Trimethoprim/Sulfamethoxazole (8/40 mg/kg/ден) на 2 дози за 7 дни Възрастни: Trimethoprim/Sulfamethoxazole (320/1600 mg)/ден на 2 дози за 7 дни	
2. Бронхиектазии	*H. influenzae* *P. aeruginosa,* *S. pneumoniae* *(рядко)*	Moxifloxacin- 400mg/ден p.o., Levofloxacin- 500 mg/ден p.o. H. influenzae Amoxicillin/Clav. acid 875/125 mg p.o. двукратно дневно При доказана липса на бета-лактамази: Ampicillin 2g /6h IV Amoxicillin 1g /8h p.o.	Ciprofloxacin 400mg/12h IV Levofloxacin 750 mg /24h IV Doxycycline 100mg p.o. двукратно дневно Azithromycin 500 mg еднократно за ден 1, след което 250mg веднъж дневно за 4 дни	IV (интравенозно) i.m. (интрамускулно) p.o. (перорално)
3. Пневмония придобита в обществото при възрастни без рискови фактори	*S. pneumoniae,* *M. pneumoniae,* *Chlamydia spp.* *H. influenzae,* *Moraxella spp.,* *Legionella spp.,* вируси	Аминопеницилин (Amoxicillin/Clav. acid) -1-2 g/12 ч. p.o., за 7-10 дни) ± макролид (Clarithromycin- 500 mg/12ч. p.o.) Аминопеницилин/бета-лактамазен инхибитор (Ampicillin /Sulbactam - 0.5g -4 g/8 ч. IV или i.m., до 14 дни) ± макролид (Clarithromycin – 500 mg/12 ч. p.o.) Cefotaxime 1 g/8-12ч. IV ± макролид (Clarithromycin)- 500 mg/12ч. p.o. Levofloxacin – 500 mg на 12 или 24 ч. p.o. или IV, за 7-14 дни Moxifloxacin – 400 mg/ден p.o. или IV **Penicillin G** – 600 000 - 1.2 MU/дн. i.m. ± макролид (Clarithromycin- 500 mg/12ч. p.o.)	1. Могат да се прилагат като последователна терапия, използвайки един и същи препарат. 2. Новите макролиди са за предпочитане пред Erythromycin 3.Moxifloxacin е с най-голям антипневмококов ефект от групата на флуорохинолоните 4. При пациенти с риск от Грам-отрицателни чревни бактерии, особено такива с широкоспектърна бета-лактамаза, но без риск от *P. aeruginosa,* може да се използва Ertapenem	IV (интравенозно) i.m. (интрамускулно) p.o. (перорално)
4. Пневмония придобита в обществото при възрастни с рискови фактори (възраст над 60	*S. pneumoniae,* *H. influenzae,* *M. pneumoniae,* *Legionella,* *Chlamydia,* *Moraxella* или	Ampicillin /Sulbactam - 0.5g -4 g/8 ч. IV или i.m., до 14 дни Цефалоспорини 3- то поколение – Ceftriaxone-	Piperacillin/ Tazobactam - 4.5 g/8ч. IV, 7-14 дни или Карбапенеми (Meropenem) – 500 mg до 1 g на	IV (интравенозно) i.m. (интрамускулно) p.o. (перорално) Piperacillin/ Tazobactam -

години, диабет и алкохолизъм)	полимикробна инфекция при аспирационен риск	1 g/дн. IV, за 4-14 дни Макролид-Clarithromycin–500 mg/12ч. p.o., за 6-14 дни Levofloxacin-500mg/12ч. или 24 ч. p.o. или IV., за 7-14 дни	всеки 8 часа IV в комбинация с Макролид-(Clarithromycin)-500 mg/12ч. p.o., минимум за 5 дни флуорохинолон 3-то или 4-то поколение-Levofloxacin – 500 mg на12 или 24ч. p.o. или IV, за 7-14 дни	4.5gr. може да се приема и на 6 часа. Продължителността на прилагането на Meropenem се определя от тежестта на инфекцията (обикновено 7-8 дни)
5. Нозокомиални пневмонии без изкуствена вентилация	*S. pneumoniae, H. influenzae, K. pneumoniae, S. aureus, Legionella spp.*	Цефалоспорини 2ро или 3то поколение – (Cefuroxime) – 500 mg/12ч. p.o., за 5-10 дни Vancomycin (при съмнение за MRSA) – 1 g/12ч. IV, за 7-21 дни Cefepime 2 g IV /12h или Piperacillin-Tazobactam 4,5 g /6h или Meropenem 1 g /8h Да се добави Vancomycin 15-20 mg/kg IV /8-12h при данни за MRSA.	Флуорохинолон 3то или 4то поколение - Levofloxacin – 500 mg на 12 или 24ч. p.o. или IV, за 7-14 дни, Ampicillin /Sulbactam - 0.5 g до 4 g/8ч. IV или i.m., до 14 дни с или без Linezolid– 600 mg/12ч. p.o. или IV, за 10-14 дни (при съмнение за MRSA) Aztreonam 2 g IV /8h е алтернатива на Cefepime, Piperacillin-Tazobactam, или Meropenem при хиперсензитивност към бета-лактами	IV (интравенозно) i.m. (интрамускулно) p.o. (перорално) Vancomycin се препоръчва след потвърждаване на щам MRSA. По възможност терапията да не надвишава 7 дни.
6. Нозокомиални пневмонии с изкуствена вентилация	*P. aeruginosa, S. aureus, Enterobacter spp., Acinetobacter spp., Klebsiella spp., Candida albicans* (особено при неутропения и антибиотично лечение над една седмица)	Piperacillin/Tazobactam 4.5 g/8ч. IV или Cefepime - 7-14 дни Аминогликозиди – (Amikacin) 500 mg/12ч. IV или i.m. до 7 дни, Флуорохинолони – (Levofloxacin) 500 mg на 12 или 24 часа p.o. или IV, за 7-14 дни. с или без Vancomycin (при съмнение за MRSA) 1 g/12 часа IV, за 7-12 дни, При нисък риск от MRSA (Превалиране в интензивния сектор<10-20%), без рискови фактори за MDR	Карбапенеми – (Meropenem) – 500 mg до 1gr на всеки 8 часа IV в комбинация с Аминогликозиди – (Amikacin) - 500 mg/12ч. IV или i.m., за 7-8 дни или Ciprofloxacin -500 mg на 12 или 24 часа p.o. или IV, 7-14 дни със или без Linezolid (при съмнение за MRSA) - 600 mg/12ч. p.o., за 10 -14 дни	IV (интравенозно) i.m. (интрамускулно) p.o. (перорално) Аминогликозид – (Amikacin)–500 мг на 12 часа IV или i.m. се препоръчва до 7-я ден (за намаляване на риска от инфекции с резистентни щамове) Лечението с Meropenem зависи от тежестта на инфекцията (обикновено 7-8

		патогени: Cefepime 2 g IV /8h Piperacillin-Tazobactam 4,5 g IV /6h (не се препоръчва ако се предполага ESBL-продуциращ микроорганизъм) Meropenem 1 g IV /8h Levofloxacin 750 mg IV /24h (не се препоръчва ако се предполага ESBL-продуциращ микроорганизъм) Тежки състояния, като сепсис, хипотензия, бързо прогресиращи инфилтрати на белия дроб, видими на рентгенография, с риск за висока смъртност; MDR рисков фактор, превалиране на MRSA >10-20%: Vancomycin 15-20 mg/kg IV /8-12h + Cefepime 2 g IV /8h или Piperacillin-Tazobactam 4,5 g /6h или Meropenem 1 g /8h) При съмнение за Legionella, към схемата се добавя Levofloxacin 750 mg IV /24h или Azithromycin 500 mg IV /24h. За да се увеличи вероятността поне един лекарствен продукт да е активен, ако присъства Pseudomonas или грам-негативен MDR, да се добави: Ciprofloxacin 400 mg IV /8h или Levofloxacin 750 mg IV /24h или Tobramycin 5-7 mg/kg IV /24h или Amikacin 15-20 mg/kg IV /24h	Linezolid 600 mg IV /12h може да бъде заместител на Vancomycin Cefepime, Piperacillin-Tazobactam или Meropenem при съмнение за карбапенем резистентни микроорганизми може да се замести с Ceftazidime-avibactam 2,5 g IV инфузиран повече от 2 часа на /8h Aztreonam 2 g IV /8h вместо Cefepime, Piperacillin-Tazobactam, или Meropenem за пациенти с тежка IgE-медиирана хиперсензитивност към бета-лактами. Въпреки това, Aztreonam не е активен срещу S. aureus или S. pneumoniae следователно трябва да се добави Vancomycin до изчакване на микробиологичните резултати.	дни).
7. Аспирационна пневмония с или без абсцеси	*Bacteroides spp., Peptostreptococcus spp., Fusobacterium spp., Streptococcus milleri group*	Цефалоспорини 2-ро поколение – Cefuroxime – 500 mg/12ч. p.o., за 5-10 дни с Metronidazole – 500 mg/12ч. IV, за 5-7 дни	Ampicillin /Sulbactam - 0.5 g. до 4 g/8ч. IV или i.m. до 14 дни, Карбапенеми – (Meropenem) – 500 mg до 1gr на всеки 8 часа IV, Флуорохинолони	IV (интравенозно) i.m. (интрамускулно) p.o. (перорално) Прилагането на Meropenem зависи от тежестта на инфекцията

			4-то поколение	(обикновено от 7-8 дни).
8. Деца на възраст < 1 месец	*Streptococcus β-haemolyticus, S. aureus, P. aeruginosa, Listeria spp., Chlamydia trachomatis,* вируси	Ampicillin + Гентамицин ± Cefotaxime Добавя се Vancomycin, при риск от MRSA При *Chlamydia spp.* – Erythromycin	Vancomycin, Trimethoprim/sulfamethoxazole, Linezolid	IV (интравенозно) i.m. (интрамускулно) р.о. (перорално)
9. Деца на възраст от 1 до 3 месеца	*Chlamydia trachomatis, Bordetella spp., S. pneumoniae, S. aureus,* вируси	Amoxicillin 90 mg/kg - 2 дози за 5 дни, Макролиди – (Clarithromycin) – 7.5mg/kg/12ч. р.о., Cefotaxime – 200 mg/kg/8ч. IV	Erythromycin - 10 mg/kg/6ч. IV, Azithromycin - 2.5mg/kg/12ч. IV	IV (интравенозно) i.m. (интрамускулно) р.о. (перорално)
10. Деца от 4 месеца до 5 години	Вируси, *S. pneumoniae, H. influenzae, M. pneumoniae, Chlamydia spp., Moraxella spp.*	Перорален Ampicillin-50 mg/kg /6ч. IV Цефалоспорин 2-ро поколение (Cefuroxime) - 15 mg/kg/12ч. р.о., за 5-10 дни + Макролид – (Clarithromycin) - 15 до 30 mg/kg разделен на два приема, за 5-10 дни или Ciprofloxacin (при индикации)	Amoxicillin/Clav. acid 90 mg/kg / 2 дози за 5 дни, Amoxicillin - 90mg/kg в 2 разделени дози за 5 дни, Cefotaxime- 150 mg/kg/8ч. IV	IV (интравенозно) i.m. (интрамускулно) р.о. (перорално) Cefuroxime не се препоръчва на деца до 3 месеца. Дневната му доза да не надвишава 500 мг на ден, Clarithromycin - при деца с бъбречна недостатъчност - да не се прилага повече от 14 дни.
11. Деца от 5 до 18 години	*M. pneumoniae, S. pneumoniae, Chlamydia spp.*	Ampicillin, Макролиди (при съмнение за *Streptococcus pneumoniae*) Clarithromycin - 15 до 30 mg/kg разделен на два приема, за 5-10 дни Перорален Цефалоспорин- Cefuroxime – 15 mg/kg/12ч. р.о., за 5 -10 дни	Amoxicillin/Clav. acid , Cefotaxime 150 mg/kg/ден IV /8h	IV (интравенозно) i.m. (интрамускулно) р.о. (перорално) Clarithromycin да не се прилага повече от 14 дни при деца с бъбречна недостатъчност.

12. При имунокомпрометирани пациенти с известен етиологичен причинител	*Pneumocystis jirovecii* *Legionella pneumoniae* (при тежка форма) *Chlamydia psittaci*	Trimethoprim /sulfamethoxazole - 960 mg/ден (еднократно), за 21 дни Макролид- (Clarithromycin) – 500 mg/12ч., р.о. с Rifampicin – 10 mg/kg/ден, за 14 дни Макролиди – (Clarithromycin) - 500 mg/12ч. р.о. или Doxycycline – 100 mg/12ч., за две седмици	Pentamidine - 3–4 mg/kg/ден IV за 21 дена Azithromycin – 500 mg/12ч. р.о. за 14 дни	IV (интравенозно) i.m. (интрамускулно) р.о. (перорално) При деца с интерстициална пневмония, Цитомегаловирус често е в комбинация с *Pneumocystis jiroveci* – препоръчва се комбинация от Trimethoprim/sulfamethoxazole и Pentamidine IV

2. Препоръки за антибиотична терапия при инфекции в гастроентерологията

Показание за използването на антимикробни средства в ГИТ е доказана бактериална инфекция с чувствителен към лекарствен продукт щам, самостоятелно или в комбинация. При спешни състояния с невъзможност за изчакване на микробиологичните изследвания или при неизолиране на причинител, но по индикации се прилага емпирична АБ терапия. Противопоказание за приложение е доказана вирусна инфекция, използването на даден антибиотик при наличие на резистентност на изолата към него, неподходяща възраст или известна алергия към препарата.

2.1.Лечение на язвена болест, причинена от *Helicobacter pylori*

За лечение на H. pylori се използват при терапия от първи и втори ред, в двойна комбинация, **Amoxicillin**, **Clarithromycin** и **Metronidazole**. Терапия от трети ред включва комбинация от **Amoxicillin** и **Levofloxacin**. **Ciprofloxacin** е неподходящ за лечение на H. pylori-инфекцията.

2.2. Лечение на бактериален гастроентерит

- *Yersinia spp.* – Лекуват се тежките и усложнени случаи с **Trimethoprim/sulfamethoxazole** и **аминогликозиди**;
- *Campylobacter spp.* – Прилага се **Erythromycin** или друг **макролид**;
- *C. difficile* – Антибиотично лечение се прилага при умерена и тежка инфекция с **Metronidazole** или **Vancomycin**;
- *Aeromonas spp.* Подходящи за приложение са **Cefixime** и повечето **цефалоспорини трето- и четвърто поколение**;
- *Bacillus spp.* – не се налага лечение при липса на усложнение. При изява на белези на инвазивна инфекция се прилагат парентерално **Vancomycin** и **Clindamycin**;
- *C. perfringens* – Не се налага антибиотично лечение;
- *Listeria spp.* – Прилага се **Ampicillin** при белези на инвазивна инфекция;
- *Plesiomonas spp.* – Използват се Trimethoprim/sulfamethoxazole или цефалоспорини.

2.3. Приложение на антимикробна терапия при възпалителни чревни заболявания

При ВЧЗ се прилагат кратки курсове на лечение с **Ciprofloxacin** и **Metronidazole**.

2.4.Използване на антибиотици при тънкочревен бактериален свръх растеж

За намаляване на бактериалния свръх растеж в тънките черва се използват перорално приложени **Trimethoprim/sulfamethoxazole**, **Metronidazole**, аминогликозиди и **Rifaximin**.

2.5.Приложение на антибиотици при остра чернодробна недостатъчност

За намаляване на производството на амоняк от чревната флора, се прилагат антибиотици за потискане на нейния растеж. Прилагат се **аминогликозиди**, **Ampicillin**, **Rifaximin**.

2.6. Лечение на холангит и холецистит

При възпаление на жлъчните пътища и жлъчния мехур, както и при тяхната обструкция се прилагат **цефалоспорини второ- и трето поколение, аминогликозиди и хинолони**.

2.7.Приложение на антибиотици при остър гноен панкреатит

Приложението на антибиотици е показано при прибавяне на вторична бактериална инфекция. Използват се **Imipenem/Cilastatine**, **Ampicillin** и **Ceftazidime**.

Таблица 10. Насоки за видове антибиотици, дозировка, прием и път на въвеждане в гастроентерологията

Антибиотик	Дозировка на kg/24 ч	Брой приеми и път за въвеждане
Пеницилини		
Ampicillin	50 – 400 mg/kg	4 пъти дневно i. v.
Amoxicillin	50 mg/kg	2 пъти дневно p. os
Ampicillin/Sulbactam	50 – 150 mg/kg	2 - 3 пъти дневно i. v.
Amoxicillin/Clav. acid	25 – 100 mg/kg	3 пъти дневно i. v.
Цефалоспорини II поколение		
Cefuroxime	50 – 150 mg/kg	2 пъти дневно i. v.
Cefamandol	50 – 100 mg/kg	3-4 пъти дневно i. v.
Cefaclor	20 – 50 mg/kg	3 пъти дневно p. os
Cefprozil	20 – 40 mg/kg	2 пъти дневно p. os
Цефалоспорини III поколение		
Ceftazidime	50 – 100 mg/kg	2 пъти дневно i. v.
Cefotaxime	50 – 120 mg/kg	2 пъти дневно i. v.
Cefoperazone/Sulbactam	80 mg/kg	2 пъти дневно i. v.
Цефалоспорини IV поколение		
Cefepime	50- 150 mg/kg	3 пъти дневно i. v.
Cefpirome	50 – 100 mg/kg	3 пъти дневно i. v.
Карбапенеми		
Imipenem/Cilastatine	50 – 100 mg/kg	4 пъти дневно i. v.
Meropenem	30 – 120 mg/kg	3 пъти дневно i. v.
Аминогликозиди		
Gentamicin	2 – 8 mg/kg	2 пъти дневно i. v.
Amikacin	15 – 30 mg/kg	2 пъти дневно i. v.
Tobramycin	2 – 8 mg/kg	2 пъти дневно i. v.
Макролиди		
Erythromycin	25 – 80 mg/kg	4 пъти дневно в инфузия или p. os.
Midecamycin	35 – 50 kg/kg	3 пъти дневно p. os
Clarithromycin	20 mg/kg	2 пъти дневно p. os.
Azithromycin	10 mg/kg 1 ден 5 mg/kg от 2-я ден	2 пъти дневно p. os 1 път дневно p. os
Линкозамини		
Clindamycin	15 – 40 mg/kg	4 пъти дневно в инфузия или p. os
Гликопептиди		
Vancomycin	40 – 60 mg/kg	4 пъти дневно в инфузия за 1 час или p. os
Флуорохинолони		
Ciprofloxacin	10 mg/kg	2 пъти дневно i. v. или p. os
Levofloxacin	10 mg/kg	2 пъти дневно p. os.
Сулфонамиди		
Trimethoprim/sulfamethoxazole	36 mg/kg	2 пъти дневно p. os
Тетрациклини		
Tetracycline (над 8 години)	25 – 50 mg/kg	4 пъти дневно p. Os
Други		
Metronidazole	10-30 mg/kg	2 пъти дневно p. os
Rifaximin	10-30 mg/kg	2 пъти дневно p. os

Таблица 11. Емпирична антибиотична терапия при гастроентерит

<table>
<tr><th>Анатомично място</th><th>Очаквана Етиология</th><th>Препоръчителна антибиотична профилактика</th><th>Алтернатива</th><th>Коментар</th></tr>
<tr><td>Новородени (преждевременно) с некротизиращ ентероколит</td><td>Асоциира се с чревната флора</td><td colspan="2">Лечението трябва да покрива широк обхват от чревни бактерии, използвайки подходящи лекарствени средства за възрастта и локалната чувствителност.</td><td>Ако има изолиран S. epidermidis добавете Vancomycin (IV)</td></tr>
<tr><td>Лека диария ≤ 3 неоформени изпражнения дневно</td><td rowspan="2">Бактериална, вирусна, паразитна</td><td colspan="2" rowspan="2"></td><td rowspan="3">Рехидратация:
Антимотилитетни (не използвай при треска, кървави изпражнения и съмнения за ХУС).
Loperamide 4mg p.o и по 2mg след всяко изхождане до max 16mg на ден.
Bismuth subsalicylate 2 tabul. (262mg) 4 пъти дневно.
ХУС-рискът при деца с E. coli O157:H7 е 8-10%.
Ранна терапия с TRIMETHOPRIM/SULFAMETHOXAZOLE /FQ повишават риска от ХУС.
Norovirus-в 90% от небактериалните диарии (+/- гадене и повръщане). Продължава12-60h; хидратация; няма ефективни противовирусни.
Други потенциални агенти: Cryptosporidium spp. -не се лекува при имунокомпетентни. Cyclospora spp. - обикновено хронична диария, повлиява се от TRIMETHOPRIM/SULFAMETHOXAZOLE.
K. oxytoca – определя се като антибиотик-асоцииран хеморагичен колит.</td></tr>
<tr><td>Умерена ≥4 неоформени изпражнения и/или системни симптоми Тежка ≥6</td></tr>
<tr><td>Тежка диария ≥6 неоформени изпражнения дневно с/или температура >38.3°C, тенезми, кръв или левкоцити в изпражненията Внимание: тежки афебрилни кървави диарии Са суспектни за Shiga-toxin E. coli O157:H7</td><td>Shigella, Salmonella, C. jejuni, Shiga-toxin+ E. coli, toxin+ C. difficile, Klebsiella oxytoca, E. histolytica</td><td>FQ(Ciprofloxacin 500mg p.o. на 12h или Levo 500mg на 12h) за 3 до 5 дни</td><td>TRIMETHOPRIM/SULFAMETHOXAZOLE-DS 2 пъти дневно за 3 до 5 дни</td></tr>
<tr><td colspan="3">При скорошна антибиотична терапия(вероятно C. difficile toxin + колит) добавете:

Vanco125mg p.o. 4 пъти дневно за 10 до 14 дни</td></tr>
<tr><th>Клинична структура/ Процедури</th><th>Очаквана етиология</th><th>Препоръчителна профилактика</th><th>Алтернатива</th><th>Коментар</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>CIP 750mg p.o. 2</td><td>TMP-SM DS tabul</td><td>Няма абсолютни</td></tr>
</table>

	Aeromonas/Plesiomonas	пъти дневно за 3 дни	1 р.о. 2 пъти дневно за 3 дни	доказателства за Plesiomonas като причинител на диария
	Amoebiasis / Entamoeba histolytica / Cyclospora / Cryptosporidia / Giardia			
	Campylobacter jejuni (треска при 53-83%,самоограничаваща се диария при здрави хора)	**Azithromycin** 500mg р.о. на 24h за 3 дни	**Erythromycin** 500 mg р.о. 4 пъти дневно з а 5 дни или **Ciprofloxacin** 500 mg 2 пъти дневно (увеличава се резистентността)	Възможни усложнения-Реактивен артрит, Гилен-Баре, чревна лимфопролиферация
	Campylobacter fetus Рядко диария, повече системни заболявания при изтощени болни		**AMP** 100mg/kg дневно I.V. разделени на 6h или **IMP** 500mg I.V. на 6h	При бактериемични пациенти 32% C. fetus е R на **FQ**
Диференциална диагноза на токсин-продуцирана диария • **C .difficile** • **K. oxytoca** • **S. aureus** • **Shiga-toxin продуциращи E. coli** • **B. fragilis**	*C. difficile токсин положителна антибиотик асоциран колит: пробиотици*			
	Очаквана етиология	**Препоръчителна профилактика**	**Алтернатива**	**Коментар**
	Leu<15000, не увеличен серумен креатинин	**Metronidazole** 500 mg р.о. 3 пъти дневно или 250 mg 4 пъти дневно за 10-14 дни	**Vancomycin** 125mg р.о. 4 пъти дневно за 10-14 дни **Teicoplanin 400mg р.о. 2пъти дневно за 10 дни**	D/C антибиотици , ако е възможно. Релапс 10-20%.
	Leu>15 000 ≥50% увеличение на изходния креатинин	**Vancomycin** 125mg р.о. 4 пъти дневно за 10-14 дни		Релапс 10-20%.
	Постоперативен релапс		**Vancomycin** 125mg р.о. 4 пъти дневно за 10-14 дни	**Vancomycin** supp (цялата доза 125mg) 1 седмица-2 пъти дневно; 2 седмица- на всеки 24h; 3 седмица.
	Постоперативен илеус, тежки заболявания с токсичен мегаколон	**Metro** 500mg I.V. на 6h+**Vanco** 500 mg на 6h през назо-гастрална сонда± ретроградно с катетър в цекум.		За инфузия с **Vancomycin** - прибавете 500mg **Vancomycin** в 1 l физиологичен р-р 1-3 ml до max. 2g за 24h.
	Klebsiella oxytoca-антибиотик асоциирана диария	Препоръчва се спиране на антибиотика		

	Salmonella, non-typhi. Треска в 71-91% Кървави изпражнения в 34%	Ако пациентът е асимптоматичен или с лека форма на заболяването не се налага лечение. На лечение подлежат пациенти<1 год. или >50год., имунокомпрометирани, протезирани, бактериемични, хемоглобинопатии или хоспитализирани с треска и тежка диария пациенти.		
	Бактериемия, различна от *Salmonella typhi*	**Ciprofloxacin** 500 mg 2 пъти дневно или **Levofloxacin** 500mg на 24h за 7-10 дни (14 дни при имунокомпрометирани)	**Azithromycin** 500mg p.o. един път дневно за7 дни (14 дни при имунокомпрометирани)	Повишена резистентност при **TRIMETHOPRIM/SULFAMETHOXAZOLE**. Основно лечение при ентерити е електролитна рехидратация.
	Shigella Треска в 58%, кървави изпражнения в 51%	**Ciprofloxacin** 500mg p.o. 2 пъти дневно за 3 дни	**Azithromycin** 500mg p.o. на 24h за 3 дни. Педиатрични дози: **Azithromycin 10mg /kg/дневно** един път на ден за 3 дни. При тежко протичане-**Ceftriaxone** 50-75mg/kg на ден за до 5 дни. **Ciprofloxacin susp.** 10mg/kg 2 пъти дневно за 5 дни.	Препоръчва се при възрастни доза **Ciprofloxacin** 750mg един път дневно за 3 дни.
	Yersinia enterocolitica Треска в 68%, кървави изпражнения в 26%	Без лечение, освен ако не е тежка форма. При тежки форми: комбинация **Doxycycline** 100mg I.V. 2пъти дневно + (**Tobramycin** или **Gentamicin** 5mg/kg за ден 1 път на 24h)	**TRIMETHOPRIM/SULFAMETHOXAZOLE** или **FQ**	

<table>
<tr><td>Диария на пъуващите</td><td>Остри-60% са в следствие на диарогенни E. coli, Shigella, Salmonella или Campylobacter, C. difficile, амебиази. Хронични- Cyclospora, Cryptosporidiae, Giardia, Isospora</td><td colspan="2">Ciprofloxacin 750mg p.o. 2 пъти дневно за1 до 3 дни ИЛИ
Levofloxacin 500mg p.o. на 24 h за 1 до 3 дни ИЛИ
Ofloxacin 300mg p.o. 2пъти дневно за 3 дни ИЛИ
Azithromycin 1000mg p.o. един път или 500mg p.o. на 24hза3 дни
Педиатрични: Azithromycin 10mg/kg/дневно като единична доза за 3 дни или Ampicillin /Sulbactam.
Избягвайте FQ.
За бременни - Azithromycin</td><td>За възрастни (не бременни) без треска или кървави изпражнения добавете Loperamide 4mg p.o. еднократно, след това по 2mg p.o., до max 16mg на ден, след всяко изхождане</td></tr>
<tr><td rowspan="5">Дивертикулити, перириктални абсцеси, перитонити</td><td rowspan="5">Enterobacteriales, P. aeruginosa, Bacteroides sp. Enterococcus spp.</td><td colspan="2">Амбулаторни –умерен дивертикулит, дрениран перириктален абсцес</td><td rowspan="5">ЛС, активни срещу аеробни/анаеробни G /-/ бацили: Cefoxitin, Cefotetan, Ticarcillin/Clav. acid, Piperacillin/Tazobactam, Metronidazole, Moxifloxacin, Tigecycline</td></tr>
<tr><td>/(TRIMETHOPRIM/SULFAMETHOXAZOLE-DS 2пъти) или (Ciprofloxacin 750mg 2 пъти)или (Levofloxacin) 750mg на 24h/ + Metro 500mg .Всички p.o. за 7 до 10 дни</td><td>Amoxicillin/Clav. Acid + Erythromycin 1000/62.5mg 2tab по два пъти за 7 до 10 дни или Moxifloxacin 400mg p.o. На 24h за 7 до 10 дни</td></tr>
<tr><td colspan="2">Хоспитализирани пациенти - умерено тежко протичане на заболяването – парентерална терапия</td></tr>
<tr><td>PIP-TZ3.375g I.V. на 6h или 4,5g на 8 h или ERTA 1g I.V. на 24h или MOXI 400mg I.V. на 24h</td><td>/(Ciprofloxacin 400mg I.V. на 24h) или (Levo750mg I.V. на 24h)/+Metronidazole 500mg I.V. на 6h) Или Moxifloxacin 400mg I.V. на 24 h</td></tr>
<tr><td>Продължава от предишна стр.</td><td>Продължава от предишна стр.</td><td colspan="2">Тежки живото застрашаващи заболявания, пациенти в интензивен сектор</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Imipenem 500mg I.V. на 6h или Meropenem 1g I.V. на 8 h или Doripenem 500mg на 8h(1h инфузия)</td><td>Ampicillin+Metronidazole+(Ciprofloxacin 400mg I.V. на 12h или Levofloxacin 750mg I.V на 24h) или Ampicillin 2mg I.V. на 6h+Metronidazole 500mg I.V. на 6 h+ аминогликозиди /внимание за НЛР на АГ/</td><td></td></tr>
</table>

		При тежка пеницилинова/цефалоспоринова алергия: **Aztreonam** 2mg I.V. на 6h-8h)+ /**Metronidazole** (500mg I.V. на 6 h) или (1g I.V. на 24 h)		
Дуоденална/стомашна язва, gastric cancer, MALT lymphoma	***Helicobacter pylori***	**(Rabeprazole**20mg +**Amox** 1mg) 2 пъти дневно за 5 дни, след това (**Rabeprazole**20mg +**Clarithromycin** 500mg + **Tinidazole** 500mg) 2 пъти дневно за следващите 5 дни	**Четворна терапия** (10-14дни), **Bismuth subnitrate** 2tab 4 пъти **Tetra** 500mg 4пъти **Metro** 500mg 3пъти **Omeprazole**20mg 2пъти	

Таблица 12. Препоръки за емпирична антибиотична терапия при уроинфекции

Диагноза/ инфекции	**Етиология**	**Терапевтично средство на 1-ви избор**	**Алтернатива**	**Коментар**
1.Остри не усложнени инфекции на уринарния тракт (цистит/уретрит) при жени	*Enterobacteriales* (най-често *E. coli*), *S. saprophyticus, ентерококи*	при < 20% локална резистентност на *E. coli* към **TRIMETHOPRIM/SULFAMETHOXAZOLE** и липса на алергия към него - **TRIMETHOPRIM/SULFAMETHOXAZOLE** – (160 mg/800 mg) p.o 2 пъти дневно за 3 дни, при алергия – **Nitrofurantoin** – 100 mg p.o 2 пъти дн. за 5 дни или **Fosfomycin** – 3 g p.o 1 доза	при >20% локална резистентност на *E. coli* към **TRIMETHOPRIM/SULFAMETHOXAZOLE** или алергия към него – 3 дни **Ciprofloxacin** - 250 mg 2 пъти дневно или **Levofloxacin**– 250 mg на 24 ч или **Moxifloxacin** – 400 mg на 24 ч или **Nitrofurantoin** - 100 mg p.o 2 пъти дневно или **Fosfomycin** – 3 g p.o единична доза Ciprofloxacin 250 mg двукратно дневно или такъв с удължено освобождаване - 500 mg /24h за 3дни Levofloxacin 250 mg /24h за 3 дни Amoxicillin/Clav. acid 875/125 mg двукратно дневно за 5-7 дни Cephalexin 500 mg четирикратно дневно за 5-7 дни двукратно дневно за 3-7 дни	IV-интравенозно IM-интрамускулно p.o-перорално **TRIMETHOPRIM/SULFAMETHOXAZOLE** – При бременни се препоръчва 7 дни терапия (2седм. преди термина не се прилагат сулфонамиди поради възможност да предизвикат иктер); При ESBLs продуциращи *E. coli* и *Klebsiella spp*. е установена чувствителност към **Fosfomycin, Ertapenem**
При рискови фактори за сексуално-	*Chlamydia trachomatis*	**Azithromycin** – 1 g p.o единична доза	**Doxycycline** – 100 mg p.o 2 пъти дневно за 7 дена	

преносими заболявания:				
Рекурентни (3 и повече епизода за 1 година) при млади жени:	всеки от изброените по-горе	След ерадикация на инфекцията, **TRIMETHOPRIM/SULFAMETHOXAZOLE** (80 mg/400 mg) po 1 път дневно за дълъг период		Препоръчителен е приемът на 1 табл. **TRIMETHOPRIM/SULFAMETHOXAZOLE** (160 mg/800 mg) post-coitus
При деца под 5 год. с 3-4 степен рефлукс:	колиформни бактерии	**TRIMETHOPRIM/SULFAMETHOXAZOLE** (2mg TMP/10 mg SMX) на kg p.o. на 24 ч или **Nitrofurantoin** – 2 mg/kg po на 24 ч Парентерална емпирична терапия: Ceftazidime 50 mg/kg IV /8 h Cefotaxime 50 mg/kg IV /8 h Орална терапия: Amoxicillin/Clav. acid 10-15 mg/kg p.o. /8 h Cephalexin 50-100 mg/kg/дневно p.o. /8 h TRIMETHOPRIM/SULFAMETHOXAZOLE 6-12 mg/kg/дневно Cefixime 8 mg/kg p.o. веднъж на ден Cefpodoxime 10 mg/kg/дневно /12 h	**Ciprofloxacin** – за деца от 1 до 17 г – 10-20 mg/kg тегло po2 пъти дневно (макс. 1.5 g дневно)	
Рекурентни инфекции на уринарния тракт при жени в постменопауза	*E. coli* и други *Enterobacteriaceae ентерококи*, *S. saprophyticus*	както при некомплицирани инфекции на уринарния тракт		Дефиниция: ≥3 позитивни урокултури плюс симптоматична инфекция на уринарния тракт в рамките на 1 година или 2 инфекции на уринарния тракт за 6 м. период. Урологични фактори: цистоцеле, инконтиненция,

				резидуален обем урина (≥50 ml)
2.Остър не усложнен пиелонефрит (обичайно при жени 18-40 г.) Ако е мъж, да се търси обструктивна уропатия или друга усложняваща патология Умерено тежък при амбулаторни пациенти	*Enterobacteriales* (най-често *E. coli*), *ентерококи*	Флуорохинолони ро за 5-7 дни: **Ciprofloxacin** – 500 mg 2 пъти дневно или **Levofloxacin** – 750 mg на 24 ч. или **Ofloxacin** – 400 mg 2 пъти дневно или	12 дневна терапия с **Amoxicillin/ Clav. acid** 875/125 mg ро на 24 ч или орални цефалоспорини или **TRIMETHOPRIM/SULFAMETHOXAZOLE -** (2mg TMP/10 mg SMX) на kg p.o на 24 ч	Преди терапията да се направят урокултура и хемокултура Бета-лактамите не са така ефективни, както флуорохинолоните. Клиничният успех е по-висок при 7 дена **Ciprofloxacin,** отколкото 14 дена **TRIMETHOPRIM /SULFAMETHOXAZOLE**. **Levofloxacin** 750 mg може да се прилага за 5 дни вместо **Ciprofloxacin** за 7 дена.
Остър пиелонефрит при хоспитализирани	*E. coli* са най-чести, *ентерококите* са втори по честота	Флуорохинолони IV или (**Ampicillin** 500 mg на 6 ч + **Gentamicin** 3mg/kg дневна доза, разпределена в 3 приема на 8 ч) или **Piperacillin/ Tazobactam**– 3.375gIV на 4-6 ч. Терапия 14 дни. Ceftriaxone 1 g дневно IV за 10 дни (средство на избор, когато резистентността на E. coli към FQ е > 10%) Емпирична терапия при пациенти с висок риск за резистентни бактерии и критично	**Ticarcillin/ Clav. acid**-3.1 g IV на 6ч или **Ampicillin/ Sulbactam**– 3 g IV на 6 ч или **Piperacillin/ Tazobactam-** 3.375gIV на 4-6 ч или **Doripenem** – 500 mg на 8 ч. Лечение 14дена. Емпирична терапия при пациенти с нисък риск за резистентни бактерии Meropenem 1g IV /8h	Да не се използват цефалоспорини и **Ertapenem** при суспектни или доказани ентерококи. Третирайте IV до постигане на афебрилитет 24-48 ч, след това довършете 2-седмичния курс с орални препарати (както при умерено тежкия пиелонефрит по-горе). **Doripenem** се прилага 10дена.

		състояние (суспектен уросепсис): Meropenem 1 g IV /8h	Gentamicin 5 mg/kg IV /24h Емпирична терапия при пациенти с висок риск за резистентни бактерии: Piperacillin-Tazobactam 3,375 g IV /6h Cefepime 2 g IV /12h Ceftazidime - avibactam 2,5 g IV /8h	
3. Комплицирана инфекция на уринарния тракт (обструкция, рефлукс, азотемия, трансплант, свързана с Foley-катетър; мулти резистентни G (-) бактерии)	*Enterobacteriales, P. aeruginosa, ентерококи*, рядко *S. aureus*	IV (**Ampicillin** 500 mg на 6 ч +**Gentamicin** 3mg/kg дневна доза, разпределена в 3 приема на 8 ч) или **Piperacillin/ Tazobactam** – 3.375 g IV на 4-6 ч или **Ticarcillin/ Clav. acid** -3.1 g IV на 6ч или **Doripenem**– 500 mg на 8 ч или **Imipenem** – 0.5 g IV на 12 ч или **Meropenem** – 1 g IV на 8 ч. Терапията продължава до 2-3 седмици. Емпирична терапия: Ciprofloxacin (500 mg p.o. двукратно дневно или такъв с удължено освобождаване 1000 mg p.o. /24h или 400 mg IV /12h) Levofloxacin 750 mg p.o. /IV /24h	IV Флуорохинолони (**Ciprofloxacin** - 400 mg на 12 ч или **Levofloxacin** – 750 mg на 24 ч) или **Ceftazidime** – 2 g на 8 ч или **Cefepime** – 2 g на 12 ч. Терапията продължава до 2-3 седмици. Nitrofurantoin 100 mg p.o. двукратно дневно (със или без белези за системна инфекция) TRIMETHOPRIM /SULFAMETHOX AZOLE-DS 1 tabul двукратно дневно (ако данните за резистентност към TRIMETHOPRIM /SULFAMETHOX AZOLE са < 20%) При висок риск за	Да се превключи към перорални Флуорохинолони или **TRIMETHOPRIM /SULFAMETHOX AZOLE**, когато е възможно. Нараства броят на мултирезистентнит е Грам (-) бактерии.

			MDR или при системна инфекция: Ertapenem 1g IV /24h Piperacillin-Tazobactam 3,375 g IV /6h Cefepime 2 g IV /12h Ceftazidime-avibactam 2,5 g IV /8h	
4.Асимптоматична бактериурия Бременни	*аеробни Грам (-) бактерии* и *Staphylococcus haemolyticus*	Да се скринират през 1-ви триместър, ако са позитивни: 3-7 дена с **Amoxicillin**– 500 mg на 12 ч или **Nitrofurantoin**– 2 mg/kg po на 24 ч или орални цефалоспорини или **TRIMETHOPRIM/SULFAMETHOXAZOLE** (80 mg/400 mg) 2 пъти дневно.		Да се скринира ежемесечно за рецидив. Според някои лечението трябва да е непрекъснато – до раждането. **TRIMETHOPRIM/SULFAMETHOXAZOLE** трябва да се спре 2 седмици преди раждането. Често има повишена резистентност на *E. coli* към **TRIMETHOPRIM/SULFAMETHOXAZOLE**.
Преди и след инвазивна урологична интервенция, напр. Foley-катетър	*аеробни Грам (-) бактерии*	Да се направи урокултура, след което 3 дни с двойна доза **TRIMETHOPRIM/SULFAMETHOXAZOLE** (80 mg/400 mg) 2 пъти дневно.		За превенция – да се потвърди отстраняването на микробния агент след 72 ч.
При мъже и жени в напреднала възраст		Не се препоръчва терапия, освен ако няма връзка с хирургично коригиране на обструктивна уропатия.		Да се измерва обемът на резидуалната урина при жени; изследване на простата и PSA при мъже.
5.Перинефритен абсцес				

Асоцииран със стафилококова бактериемия	*S. aureus*	Ако щамът е MSSA – **Oxacillin-** 2 g IV на 4 ч или **Cefazolin** – 2 g IV на 8 ч	Ако щамът е MRSA – **Vancomycin** – 1 g IV на 12 ч или **Daptomycin**– 6 mg/kg на 24чIV	Дренаж, хирургична аспирация
Асоцииран с пиелонефрит	*Enterobacteriales*	Както при пиелонефрит и комплицирани инфекции на уринарния тракт		Дренаж, хирургична аспирация
6. Обструктивна уропатия след бъбречна трансплантация	*Corynebacterium urealyticum*	**Vancomycin**– 1 g IV на 12 ч или **Teicoplanin**– 400 mg на 12 ч	Teicoplanin 6 mg/kg IV /12h на 3 дози, последвани от 6 mg/kg IV /24h	Необходими са 48-72 ч инкубация за културелно доказване.
7. Увреждания на гръбначния стълб с инфекция на уринарния тракт	*E. coli, Klebsiella spp., Enterococcus spp.*	**Ciprofloxacin** – 250 mg p.o 2 пъти дневно за 14 дни		Микробиологичният ефект е по-сигурен след 14, отколкото 3 дена с **Ciprofloxacin**

Таблица 13. Препоръки за емпирична антибиотична терапия при УНГ инфекции

Клинична диагноза	Очаквана етиология	Препоръчителна профилактика	Алтернатива	Коментар
Фарингит	25 % - 45 % са с вирусна етиология, най-често аденовируси. *S. pyogenes* при деца 15 – 30 %, при възрастни 10 – 15 %.	**Penicillin V (PO)** *Деца:* 50 – 75 mg/kg/ден на 4 приема /10 дни *Възрастни:* 4 x 0.25-0.5g /10 дни или **Amoxicillin (PO)** *Деца:* 50 – 100 mg/kg/ден в 3 приема / 10 дни *Възрастни:* 3 x 0.25-0.5g / 10 дни	**Cephalexin (PO)** *Деца:* 50 – 100 mg/kg/ден на 4 приема *Възрастни:* 4 x 0.25-0.5g /10 дни **или** **Cefadroxil (PO)** *Деца:* 30 mg/kg/ден на четири приема за 10 дни *Възрастни:* 2 x 0,5 - 1g за 10 дни **или** **Clindamycin(PO)** *Деца:* 15 – 40 мг/kg/ден на 3 – 4 приема за 10 дни *Възрастни:* 0,6 – 1,8	Антибиотичната терапия е показана при съмнение за бактериална инфекция и/или положителна културелна находка за *S. pyogenes* Пеницилините са средство на избор, следвани от първа генерация цефалоспорини. Макролидите да се прилагат с внимание, тъй като е описана резистентност. Не се препоръчва използването на: - тетрациклини - хинолони - сулфонамиди

			g разпределена на 4 приема **или** **Azithromycin(PO)** *Деца:* 1 x 10 mg/kg за 5 дни *Възрастни: 1 x* 500mg, след което 1x 250 mg за 4 дни **или** **Clarithromycin(PO)** *Деца:* 15 – 25 мг/кг/ден разпределена на два приема *Възрастни:*0,5 – 1,0 g – разпределена на два приема за 10 дни	
Фарингит (гонококов)	*N. gonorrhoeae*	**Ceftriaxone (IV)** *Деца:* 50 – 100 mg/кг/ден – разделена на два приема. Може да се прилага и в един прием. *Възрастни:* 2 – 4 g, разделена на 2 приема. Ceftriaxone i.m. 500 mg + Azithromycin p.o. 2 g	**Azithromycin (PO)** Gentamicin 240 mg IM (5mg/kg ако теглото е <45kg) еднократно + Azithromycin 2 g p.o еднократно	Не се препоръчва използването на флуорохинолони.
Клинична диагноза	**Очаквана етиология**	**Препоръчителна профилактика**	**Алтернатива**	**Коментар**
Фарингит (мембранозен)	*C. diphtheriae* *C. ulcerans* *C. pseudotuberculosis*	**Антитоксин!** + **Azithromycin(IV)** *Деца:* 10 мг/кг/дневно – разпределена на 4 приема *Възрастни:* 2 g,	Няма клинични данни за използване на други лекарства	

		разпределена на 4 приема или **Penicillin G (IV**) *Деца:* 50 000 – 200 000 U/kg/ дневно – разпределена на 4 приема *Възрастни:* 2 – 20 000 000 U – разпределена на 4 приема		
Фарингит (везикулар ен)	*Coxsackie A9, Coxsackie B1-5* *ECHO* *Enterovirus 71* *HSV 1,2*	Не се налага антибиотично лечение.	Не се налага антибиотично лечение.	**При HSV 1,2** **Aciclovir (PO)** *Деца: 20 – 40 м*г/кг/дневно разпределена на 3 приема *Възрастни:* 3 x 400 mg за 10 дни
Перитонз иларен абсцес	*Fusobacterium necrophorum* *S. pyogenes* *Streptococcus spp. group C/G*	Отваряне и дрениране на абсцеса. **Piperacillin-Tazobactam (IV**) *Деца:* 200 – 300 мг/кг/дневно разпределена на 3 приема. *Възрастни:* 9 – 14 g/дневно, разпределени на 3 приема. **Metronidazole (IV**) *Деца:*20 – 30 мг/кг/дневно, разпределен на 3 приема *Възрастни:* 3 x 500 мг	**Clindamycin (IV)** Metronidazole 500 mg IV /6h или 1 g IV /12h + Ceftriaxone 2 g IV веднъж дневно	Не се препоръчва използването на макролиди, поради резистентност на *F. necrophorum.*

Синдром на Lemierre	*Fusobacterium necrophorum* в повечето случаи	**Piperacillin-Tazobactam (IV)** **или** **Imipenem (IV)** *Деца:* 50 – 100 мг/кг/дневно разпределена на 4 приема *Възрастни:* 2 – 4 g – разпределена на 4 приема или **Metronidazole (IV или PO)** + **Meropenem (IV)**	**Clindamycin (IV)**	Не се препоръчва използването на макролиди, поради резистентност на *F. necrophorum.*
Епиглотит	*S. pyogenes* *H. influenzae* *S. pneumoniae* *S. aureus* *вируси*	**Cefotaxime (IV)** *Деца:* 50-200 mg/kg/ден разпределена на 3 приема *Възрастни:* 3 – 6 g – разпределена на 3 приема. **или** + **Vancomycin (IV)** *Деца*: 40 – 60 mg/kg/ден разпределена на 4 приема *Възрастни:* 30 мг/кг/дневно – разпределена на 3 – 4 приема.	**Levofloxacin (IV)** *Деца:* 10 mg/kg/дневно – разпределена на два приема *Възрастни:* 500 мг на 1-2 пъти **Clindamycin (IV)**	**Levofloxacin** е показан за спешна употреба при деца с известна алергия към бета-лактамни антибиотици.
Клинична диагноза	**Очаквана етиология**	**Препоръчителна профилактика**	**Алтернатива**	**Коментар**
Ларингит	*вируси 90 %*	Не се налага антибиотично лечение.	Не се налага антибиотично лечение.	

Риносинуит	*Най-често алергия или вируси (водещи аденовируси)* *Бактериални причинители:* *S. pneumoniae* *H. influenzae* *M. catarrhalis* *Анаероби*	**Amoxicillin/Clav. acid (PO)** *Деца:* 90 mg/kg, разпределена на два приема за 10-14 дни *Възрастни:* 2 x 1 g за 5-7 дни	**Clindamycin (PO)** В педиатрията при алергия към пеницилин: IgE-медиирана, анафилаксия: Clindamycin 30-40 mg/kg/ден p.o. разделена на три или четири дози за 10-14 дни (Haemophilus spp. и Moraxella са резистентни). Ако употребата на Clindamycin е невъзможна: При възраст > 6 месеца и тегло < 50 kg: Levofloxacin 16 mg/kg/ден /12h до максимална доза 250 mg дневно тегло > 50 kg: Levofloxacin 500 mg p.o. /24h При не-тип 1 алергия (кожен обрив): 2-ра или 3-та генерация цефалоспорини: Cefuroxime 30 mg/kg/ден p.o. /12h Cefpodoxime 10 mg/kg/ден p.o. /12h за 10-14 дни Възрастни пациенти с алергия към Penicillin: Тип 1алергия (анафилаксия): (Levofloxacin 750 mg p.o. веднъж дневно или Moxifloxacin 400 mg p.o. веднъж дневно) за 5-7 дни Doxycycline 100 mg p.o. двукратно дневно за 5-7 дни Тип 2 алергия(кожен обрив)	

			Cefpodoxime 200 mg p.o. /12h за 5-7 дни Cefuroxime 500 mg p.o. /12h за 5-7 дни	
Отит на външното ухо	Най-често е бактериална инфекция. Водещи патогени са: *P. aeruginosa* (20-60 %), *S. aureus* (10-70 %), други G (-) бактерии (2-3 %). Често може да се наблюдава и полимикробна инфекция.	**Ciprofloxacin и Hydrocortisone 1.0%** -локално за 7-10 дни **Ciprofloxacin 0.3% , Dexamethasone 0.1% -** локално за 7-10 дни Ofloxacin: 5 капки във всяко засегнато ухо веднъж дневно за 7 дни	**Neomycin, Polymyxin B**, **Hydrocortisone** 7-10 дни **Ofloxacin (IV)** 0.3% 7-10 дни	Да се избягва системно прилагане на антибиотици като начална терапия при не усложнен отит на външното ухо, освен при специфични фактори от страна на пациента. Не се препоръчва лечението с пеницилини, макролиди или цефалоспорини, тъй като увеличават продължителността на заболяването, както и честотата на повторна поява.
Отит на средното ухо	Бактерии 92 % Вируси 70 % Бактерии + вируси 66 % *S. pneumoniae* *H. influenzae* *M. catarrhalis*	Ако не са приемали преди антибиотик през устата **Amoxicillin (PO)** високи дози деца < 2г. за 10 дни деца ≥ 2г. за 5-7 дни	Ако са приемали преди антибиотик през устата **Amoxicillin (PO)** високи дози деца < 2г. за 10 дни деца ≥ 2г. за 5-7 дни **или** **Amoxicillin/ Clav. Acid (PO)** или **Cefpodoxime(PO)** или **Cefprozil(PO)** или **Cefuroxime(PO)**	При алергия към бета-лактамни антибиотици, не се препоръчва лечение с тях. Не се препоръчва триметорпим/сулфаметоксазол, Clindamycin и макролиди поради резистентност на най-честите изолати. Новите флуорохинолони са ефективни, но не се препоръчват за употреба при деца. Алтернатива за лечение при пневмококи е Vancomycin.
Мастоидит	**При първи епизод**	**Първичен епизод**	**Първичен епизод**	

	S. pneumoniae *H. influenzae* *M. catarrhalis* **Вторично след otitis media** *S. aureus* *P. aeruginosa* *S. pneumoniae*	**Ceftazidime (IV)** **Вторичен - след отит** **Vancomycin (IV)** **+** **Piperacillin/ Tazobactam (IV)** Vancomycin: Деца: 15 mg/kg IV /6h Възрастни: 30-60 mg/kg IV разделени на 2-3 /24h Vancomycin по гореописаната схема + Piperacillin-Tazobactam Деца: 300 mg/kg/ден на Piperacillin компонента разделен на 4, максимална доза 16 g Възрастни: 4,5 g IV /6h Или Ceftazidime Деца: 50 mg/kg IV /8h Възрастни: 2 g IV /8h	**Levofloxacin (IV)** **Вторичен -след отит** **Vancomycin (IV)** **+** **Ciprofloxacin (IV)** Първи епизод, не усложнен: Linezolid Деца: възраст < 12 г., 30 mg/kg/ден разделен на 3 дози; Възраст > 12 г., 10 mg/kg /12h Възрастни: 600 mg IV/p.o. /12h При възникване на усложнения или екзацербация се прави хирургична консултация и интервенция Vancomycin или Linezolid по гореописаната схема + Aztreonam Деца: 30 mg/kg IV /6h Възрастни: 2 g IV /6h	

3. Препоръки за емпирична антибиотична терапия при септични състояния

Таблица 14. Дефиниции за синдром на системния възпалителен отговор (SIRS), сепсис, септичен шок и мултиорганна недостатъчност

Синдром	Дефиниция
SIRS - systemic inflammatory response syndrome, синдром на системния възпалителен отговор.	Наличие на ≥ 2 от следните симптоми: левкоцити >12000кл/мм^3 или < 4000 кл/мм^3 или > 10% незрели неутрофилни гранулоцити; телесна темп. >38ºC или <36 ºC; пулс > 90 удара в мин; дихателна честота >20 вдишвания в минута; $PaCO_2$ <32mm Hg
Сепсис	SIRS, дължащ се на суспектна или потвърдена инфекция.
Тежък сепсис	Сепсис, усложнен от органна дисфункция, хипоперфузия или хипотензия.
Септичен шок	Сепсис при наличие на рефрактерна на инфузионната терапия хипотония.
MODS (multiple-organ dysfunction syndrome), синдром на полиорганна недостатъчност	Състояние на нарушена функция на поне три физиологични системи.

Таблица 15. Насоки за емпирична антибиотична терапия при септични състояния

Диагноза	**Възможен бактериален причинител**	**Първи избор**	**Алтернатива**	**Коментар**
Септични състояния при новородени на възраст под < 1 седмица	*Group B Streptococcus spp.,* *E. coli.* *Klebsiella spp.,* *Enterobacter spp.,* *S. aureus (рядко),* *Listeria spp.(рядко)*	Ampicillin 25 mg/kg IV/ 8h + Cefotaxime 50 mg/kg /12h Ampicillin 150 mg/kg/ден i.v. /8ч. + Cefotaxime 100 mg/kg/ден /12ч. +/- Gentamicin 5 mg/kg /24ч. или 2,5 mg/kg /8ч. i.v. или i.m.(при менингит Ampicillin 200 mg/kg/ден i.v /6ч. и Cefotaxime 150 mg/kg/ден /8ч.) При липса на Cefotaxime или детето е твърде малко, да се приложи Ceftazidime 100	Ampicillin + Гентамицин 2.5 mg/kg IV/IM /12h или Ampicillin+ Ceftriaxone 50 mg/kg IV/IM /24h	Да се преустанови терапията след 72 ч. , ако хемокултурите или курсът на лечение не потвърждават диагнозата. При инфекция с *Group B Streptococcus spp.,* и наличие на тежка алергия β- лактами, алтернативата за лечение е макролид и Clindamycin

		mg/kg/ден /12ч.		
Септични състояния при новородени на възраст от 1 до 4 седмици	*Group B Streptococcus spp.,* *E. coli.* *Klebsiella spp.,* *Enterobacter spp.,* *S. aureus (рядко),* *Listeria spp.(рядко)* *H. influenzae* *S. epidermidis*	Ampicillin 25 mg/kg IV /8h + Cefotaxime 50 mg/kg /12h Ampicillin+ Ceftriaxone 50 mg/kg IV/IM /24h Ampicillin 200-300 mg/kg/ден i.v. /6ч. + Cefotaxime 75 mg/kg /8ч. +/- Gentamicin 5 mg/kg /24ч. i.v. или i.m. При липса на Cefotaxime или детето е твърде малко за да приема Ceftriaxone, да се приложи Ceftazidime 150 mg/kg/ден /8ч.	Ampicillin + Гентамицин 2.5 mg/kg IV/IM /12h Ampicillin 200 mg/kg/ден I.V. разпределени /6h + Ceftriaxone 75-100 mg/kg I.V. /24h Ampicillin 200 mg/kg/ден I.V. разпределени /6ч + Gentamicin 5 mg/kg/ден еднократно дневно или /8h I.V. или I.M. Ако се предполага MRSA, да се добави Vancomycin 15 mg/kg I.V. /12h (телесна маса < 2000 g) При данни за тежка алергия към бета-лактами, алтернатива за Group B Streptococcus е Clindamycin или Azithromycin; все още се препоръчва, но се докладва 51% резистентност към макролиди и 38% за Clindamycin при Group B Streptococcus изолати: AAC 56: 739, 2012.	При данни за MRSA изолати, да се добави Vancomycin.
Септични състояния при деца, без неутропения	*S. pneumoniae,* *N. meningitidis* *S. aureus (MSSA, MRSA)* *H. influenzae (рядко)*	Cefotaxime 50 mg/kg IV /8h или Ceftriaxone100 mg/kg IV /24h + Vancomycin 15 mg/kg IV /6h	Ceftriaxon+ Linezolid 10 mg/kg IV /8h Piperacillin-Tazobactam 75 mg/kg i.v. /6ч. +/- Linezolid 10 mg/kg i.v. /8ч. (до 12 г. възраст, само ако не може да се използва Vancomycin)	
Септични състояния при възрастни пациенти, без неутропения с неясен източник на инфекцията (първична	Аеробни Грам – отрицателни бактерии, *S. aureus,* *Streptococcus spp.* *и други.*	Imipenem – Cilastatine 0.5gm IV q6h или Meropenem 1 g IV /8h или Meropenem 1 g	Daptomycin 6 mg/kg IV /24h + Cefepime 2 g IV /12h или Piperacillin/Tazobactam 3.375 g IV /4h	При риск от ESBLs и карбапенемаза продуциращи Грам – бактерии: <u>Нисък риск:</u> Vancomycin + Piperacillin/Tazobactam <u>При висок риск:</u>

бактериемия, интаабдоминален или абсцес)	При съмнение за интраабдоминален източник: Аеробни грам-негативни бактерии (E. coli); Анаеробни грам-негативни бактерии (Bacteroides fragilis) При наличие на петехиален обрив(Neisseria meningitidis) (ДД с петниста треска, предизвикана от Rickettsia rickettsii) При съмнение за пиелонефрит: Аеробни грам-негативни бактерии (Enterococcus spp.) При ППО: Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus. aureus (MRSA), Legionella spp. Грам-негативни бактерии При венозни наркомани: Staphylococcus aureus	IV /8h + Vancomycin 1 g IV /12h Емпирична терапия при неясен източник: Imipenem 0,5 g i.v/6h или Meropenem 1 g i.v./8h) + Vancomycin 1 g i.v./12h При слабо преобладаване на ESBL и/или карбапенемаза продуциращи аеробни грам-негативни бактерии: Vancomycin + Piperacillin-Tazobactam с очакващо изясняване на клиничните синдроми и резултати от микробиологичното изследване. При значително преобладаване на ESBL и/или карбапенемаза продуциращи аеробни грам-негативни бактерии: Vancomycin + Ceftazidime-avibactam с изчакване на микробиологичната идентификация. Забележка: Липса на активност металобеталактамази. При предполагаем билиарен източник: Piperacillin-Tazobactam (4,5 g	Алтернативна емпирична терапия при неясен източник: Daptomycin 6 mg/kg i.v. /24ч. + Cefepime 2 g i.v. /12ч. или Piperacillin-Tazobactam (4,5 g i.v. натоварваща доза, след което 4 ч. по-късно, 4-часова инфузия на 3,375 g /8ч.) Алтернатива при суспектен билиарен източник: (Ceftriaxone 2 g i.v. /12 + Metronidazole 1 g натоварваща доза, след което 0,5 g /6ч. или 1 g /12h) ИЛИ Ciprofloxacin 400 mg i.v. /12ч. или Levofloxacin 750 mg i.v. /24h) + Metronidazole 1 g натоварваща доза, след което 0,5 g /6ч. или 1 g i.v. /12ч. Алтернативно лечение при източник от ППО: Aztreonam 2 g i.v. /8ч. + Levofloxacin 750 mg i.v. /24ч. или Moxifloxacin 400 mg i.v. /24ч. + Linezolid 600 mg i.v. /12ч.	Colistin + Meropenem или Imipenem При неясен източник: Linezolid 600 mg i.v. /12ч. може да бъде заместител на Vancomycin, но Linezolid е бактериостатичен за S. aureus. При венозни наркомани: Да не се използва емпирично Vancomycin + Oxacillin да се изчака микробиологична идентификация.

		i.v. натоварваща доза за повече от 20 мин. и 4 ч. по-късно 4-часова инфузия на 3,375 g /8h) При съмнение за източник от ППО: Levofloxacin 750 mg i.v./24h или Moxifloxacin 400 mg i.v./24 + Piperacillin/Tazobactam (3,375 g i.v. натоварваща доза за повече от 30 мин. след което 4 ч. по-късно - 3,375 g i.v. повече от 4-часова инфузия и повторение на всеки 8ч. + Vancomycin 1 g i.v./12ч. При съмнение на източник от венозни наркотици: При значително преобладаване на MRSA: Vancomycin 1 g i.v./12ч. При съмнение за менингококцемия, с проявен петехиален обрив :Ceftriaxone 2 g i.v./12h		
Септични състояния при възрастни с източник на инфекция жлъчен мехур	*Enterococcus spp.* *Аеробни Грам – отрицателни бактерии* Enterobacteriales Enterococcus Bacteroides spp. Clostridium spp. Candida spp. (рядко)	Piperacillin/Tazobactam 3.375 g IV /4h или Ticarcillin/Clav. acid 3.1gm IV /6h Piperacillin-Tazobactam 3,375 g i.v./6ч. (или 4,5 g i.v./8ч. или 4-часова инфузия на 3,375 g/8ч.) или Meropenem 1 g i.v./8ч. При животозастрашаващи	Ciprofloxacin 400 mg IV /24h /Levofloxacin 750 mg IV /12h + Metronidazole 1 g IV /12h Парентерален цефалоспорин (3-та ген.) + Metronidazole 1 g натоварваща доза, след което (0,5 g i.v./6ч. или 1 g i.v. /12ч.) Moxifloxacin 400 mg i.v./24ч. Ciprofloxacin 400 mg i.v./12ч. или	Ако се предполага *Enterococcus spp.* Инфекция , към Metronidazole да се прибави Ampicillin или Vancomycin. Нарастването на броя на флуорохинолон - резистентни E. coli ограничава ползата от FQ за емпирична терапия. Изборът трябва да се ръководи от профилите на местната чувствителност. Да се избягва

		инфекции: Imipenem 0,5 g i.v./6ч. Meropenem 1 g i.v./8ч.	Levofloxacin 750 mg i.v./24ч. + Metronidazole по гореописания начин	приложението на Ampicillin-Sulbactam поради високите нива на резистентност сред изолатите на E. coli. Резултатите с по-кратки курсове на антимикробна терапия (<7 дни) са сходни с тези на по-продължителни (> 7 дни) при пациенти, с лапароскопска холецистектомия (World J Surg 2017 41: 1239). Рискът от неуспех в лечението при хирургия на жлъчните пътища е нисък и не се намалява при продължителни курсове на антимикробна терапия (> 7 дни), при условие че има адекватен контрол на източника (Surg Infect (Larchmt) , 2017; 18: 659). Ertapenem няма анти-псевдомонална активност и е най-чувствителен към карбапенемази.
Септични състояния при пневмония	*S. pneumoniae*; *S. aureus MRSA, Legionella spp.*, G (-) бактерии други S. pneumoniae (8-38%) Legionella spp. Haemophilus influenzae K. pneumoniae S. aureus (~2.5%). Pseudomonas aeruginosa (рядко) Вирусна етиология	Levofloxacin 750 mg IV /12h + Piperacillin/Tazobactam 3.375 g IV /4h + Vancomycin 15 mg/kg IV /6h Ceftazidime 2 g/8ч. + Azithromycin 500 mg/24ч. или Levofloxacin 750 mg i.v./24ч. или Moxifloxacin 400 mg i.v./24h Ако се предполага MRSA (след преболедуване от грип, венозни наркомани, грам-позитивни коки на клъстери на микроскопски препарат от храчка): да се добави Vancomycin 15-20 mg/kg i.v./8-12ч. или Linezolid 600	Ceftriaxon q8h + Levofloxacin 750 mg IV /12h + Linezolid 600mg IV /12h	При проучване на 2259 пациента с ППО, само при 1,6% S. aureus (MSSA + MRSA) е бил етиологичен причинител; 0,7% са имали MRSA като причинител (Clin Infect Dis 2016;63:300) Да се добави Oseltamivir 75 mg p.o. за 5 дни за едновременна инфекция с грип A или B Продължителност на терапията за ППО, определена чрез клиничен отговор: липса на фебрилитет за 48-72h + резолюция на свързаната с ППО клинична нестабилност: Препоръчва се минимум 5 дни, 7-10 дни е типично за ППО, и по-продължителна в по-комплицирани случаи Препоръчва се по-продължителна терапия за някои патогени (например Legionella

		mg i.v./12ч. към всяка от гореописаните схеми Ако се предполага P. aeruginosa като причинител (напр. хронични белодробни заболявания, данни за предходна колонизация): Cefepime 2 g/12ч. или Piperacillin/Tazobactam 3,375 g/4ч. или Ceftazidime 2 g/8ч. или Meropenem 1 g/8ч.) + (Levofloxacin 750 mg/24ч. или Ciprofloxacin 400 mg i.v./8ч.) или (Cefepime 2 g/12h или Piperacillin/Tazobactam 3,375 g/4ч. или Ceftazidime 2 g/8ч. или Meropenem 1 g/8ч.) + Tobramycin 5 mg/kg/24ч. + Azithromycin 500 mg/24h		spp.) или присъствие на екстрапулмонални усложнения (например, ендокардит, менингит, стафилококова бактериемия) Данни за по-добър терапевтичен ефект с комбинация от β-лактам / макролид срещу β-лактам самостоятелно (пациентите, лекувани с флуорохинолон, са изключени) при хоспитализирани с ППО с умерена или висока, но не с ниска тежест
Септични състояния от интраабдоминален източник вторични перфорация, жлъчен мехур, апендикс, дивертикул и др.	Смесена аеробни и анаеробни G (-) бактерии- *Enterobacteriales* *Bacteroides spp.,* *Enterococcus spp.,* *P. aeruginosa* *C. albicans* Enterobacteriales: (например, E. coli, Klebsiella spp.) Други аеробни грам-негативни бактерии Анаеробни	Piperacillin/Tazobactam 3.375 g IV /6h или 4.5 g IV /8h Или Meropenem 1 g IV /8h или Moxifloxacin 400 mg IV /24h Средно тежък перитонит при хоспитализирани с необходимост от парентерална терапия: Piperacillin-Tazobactam 4,5 g/i.v. за повече от	Ciprofloxacin400 mg IV/12h /Levofloxacin 750 mg IV /8h + Metronidazole 1 g IV /12h или Cefepime 2gm/IV/ 12h + Metronidazole 1 g IV /12h Средно тежък перитонит: (Ciprofloxacin 400 mg i.v./12ч. или Levofloxacin 750 mg i.v. /24h) + Metronidazole 1 g i.v. /12h	Основен принцип за емпирична терапия на перитонит, дължащ се на бактериална флора от стомашно-чревния тракт: Да се избере лекарствен режим, който включва лекарства с предвидима активност срещу аеробни и анаеробни грам-отрицателни бактерии -Лекарства активни срещу само аеробни грам-отрицателни бактерии: Аминогликозидите 2-ри, 3-ти и 4-то поколение цефалоспорини и Aztreonam

	бактерии: Bacteroides spp. Анаеробни G (+) бактерии, вкл. Eggerthella lenta (Clin Infect Dis 2018;67:221), докладвана за случаи с висока смъртност E. faecalis, E. faecium P. aeruginosa. рядко (3-15 %). За няколко часа след инфекцията доминантната флора е комбинация от аеробни грам-негативни бактерии (E. coli) и анаеробни G (-) бактерии (B. Fragilis). Ролята на Candida spp. е неясна, когато фекалната флора доминира	30 мин. Като натоварваща доза, след което, 4 ч. по-късно, стартира 3,375 g i.v. интравенозна инфузия за повече от 8 ч. и повтаряща се на всеки 8ч. ИЛИ Meropenem 1 g i.v./24ч. ИЛИ Moxifloxacin 400 mg i.v./24ч. При тежки случаи на перитонит (дифузен перитонит или септичен шок): Meropenem 1 g i.v. /8ч. или Imipenem 500 mg до 1 g i.v. /6ч.	Cefepime 2 g /12ч. + Metronidazole 1 g i.v. /12ч. Eravacycline 1 mg/kg i.v. за повече от 60 min /12ч. При тежък перитонит: Metronidazole 1 g i.v. /12 ч. + Ciprofloxacin 400 mg i.v. /8 ч. или Levofloxacin 750 mg i.v. /24h Ceftolozane/Tazobactam 1,5 g i.v. + Metronidazole 500 mg i.v. (1-часова инфузия) /8ч. Данни за намалена ефикасност при CrCl между 30-50 ml/min (Clin Infect Dis 60: 1462, 2015) Ceftazidime-avibactam 2,5 g i.v. повече от 2 ч. + Metronidazole 500 mg i.v. повече от 60 мин; комбинацията се повтаря на всеки 8 ч. Данни за намалена ефикасност при CrCl между 30-50 ml/min (Clin Infect Dis 62:1380, 2016) OR Ampicillin 2 g i.v. /6ч. + Metronidazole 1200 mg i.v. /12ч. + аминогликозид Gentamicin или Tobramycin. Рядко използвана комбинация поради риск от аминогликозидна токсичност Aztreonam 1 g i.v. /8ч. или 2 g i.v. /6ч. + Metronidazole 1 g i.v. /24ч.	Антипсевдомонадни пеницилини: например, Piperacillin без Tazobactam (рядко използван или наличен) Ciprofloxacin и Levofloxacin Лекарства активни срещу само анаеробни грам-отрицателни бацили и някои анаеробни грам-положителни бацили: Metronidazole. Ceftolozane/Tazobactam и Ceftazidime/avibactam имат известна, но непълна активност спрямо анаероби и следователно се нуждаят от едновременно прилагане на Metronidazole. -Лекарствата, които вече не се препоръчват като предсказуема активност срещу анаероби: Cefoxitin и Cefotetan (Clin Infect Dis 2014; 59: 698) Ampicillin-Sulbactam (Clin Infect Dis 2010; 50: 133) Лекарства активни срещу аеробни и анаеробни грам-отрицателни бацили: Piperacillin/Tazobactam не успява срещу Meropenem при пациенти с инфекции, дължащи се на резистентни на Ceftriaxone E. coli или K. pneumoniae (JAMA 2018, 320: 979 и 984). Карбапенеми: Meropenem, Imipenem, Moxifloxacin: ограничен опит при тежки заболявания. Приложим при лек перитонит Области на несигурност и въпроси: Необходимост от емпирична терапия за MRSA? Няма ясна нужда от перитонит

				Необходимост от емпирична терапия за ентерококи? Обикновено не е необходимо. Изключение може би пациент с риск от ендокардит поради позната болест на сърцето Емпирична терапия на видове Candida? Не е необходимо да се лекува емпирично (предимно) или за Candida, открити като част от смесената култура от пациент, опериран за перфориран кух коремен орган (например перфориран апендикс или дивертикулит). Проспективно рандомизирано плацебо-контролирано проучване не установи полза от превантивна ехинокандинова терапия за предотвратяване на инвазивна кандидоза при високорискови хирургични пациенти с интраабдоминални инфекции (Clin Infect Dis 61: 1671, 2015)
Септични състояния с петехиален обрив (тип Менингококцемия)	*N. meningitidis*	Ceftriaxone 2 g i.v. /12ч. за 7 дни Penicillin G 4 MU i.v. /4 ч. за 7 дни	При алергия към β-лактами: Meropenem 2 g i.v. /8h или Moxifloxacin 400 mg /24ч. Chloramphenicol 12,5 mg/kg (до 1 g) i.v. /6ч. (тази терапия е по-неефективна и не се препоръчва при наличие на друга схема [J Antimicrob Chemother 70:979, 2015]	Данни за нарастваща резистентност към Penicillin през последните години (Antimicrob Agents Chemother 56:2268, 2012); Ceftriaxone в случая е незасегнат и резистентност спрямо него се наблюдава рядко. Хемопрофилактика Rifampicin 10 mg/kg (максимална доза 600 mg) /12ч. за 2 дни (при възрастни и деца > 1 месец) ИЛИ Ceftriaxone еднократна i.m. доза от 250 mg (възрастен) или 125 mg (деца на възраст < 15 г. ИЛИ Ciprofloxacin еднократно 500 mg (възраст > 18; не

				се препоръчва при бременни и кърмещи жени.)
Септични състояния с източник от уринарен тракт	*Enterococcus spp. и* Аеробни Грам – отрицателни бактерии Грам + пол. бактерии	<u>При амбулаторни пациенти:</u> Ampicillin /Sulbactam - 0.5gr -4 gr/8 ч. IV, след това Ciprofloxacin 500mg/24 h/ 7 дни <u>При хоспитализирани пациенти:</u> Ampicillin /Sulbactam - 0.5gr -4 gr/8 ч. IV Или Ciprofloxacin 400mg/IV/12 h Емпирична терапия при пациенти с висок риск за резистентни бактерии и при критични състояния: Meropenem 1 g i.v. /8ч.	Levofloxacin 750 mg/24h / IV Levofloxacin 750 mg/24h / IV Или Moxifloxacin 400 mg/ IV/24h Piperacillin-Tazobactam 3,375 g i.v. /6ч. Cefepime 2 g i.v. /12ч. Ceftazidime-avibactam 2,5 g i.v. /8ч.	При ESBLs G (-) микроорганизми да се прилага Meropenem 0.5-1 g/ IV / 8h
Септичен шок	Бактериемия причинена от Грам негативни бактерии или Грам положителни коки	Piperacillin/Tazobactam 3.375 g IV /4h + Vancomycin 15 mg/kg IV /6h При съмнение за MRSA: Vancomycin 25 mg/kg натоварваща доза, след което 15-20 mg/kg /8-12ч. i.v. до достигане на серумна концентрация от 15-20 μg/ml. При съмнение за ESBL продуциращи ГНБ: Ertapenem 1 g /24ч. i.v. или Meropenem 2 g	Colistin или Polymyxin B + Meropenem или Imipenem– Cilastatine	Бактериемия, дължаща се на производството на карбапенемаза при K. pneumoniae: най-ниска смъртност при комбинация от карбапенем + Polymyxin B

		/8ч. i.v. или Imipenem-Cilastatine 500 mg /6ч. При съмнение за карбапенем резистентни ГНБ: Ceftazidime-avibactam 2,5 g /8ч., Meropenem-Vaborbactam 4 g i.v. за повече от 3 ч. /8ч., или Polymyxin (Polymyxin B за неуринарен източник, Colistin за източник от уринарния тракт) При съмнение за P. aeruginosa: Ceftazidime 2 g /8ч. i.v. или Meropenem 2 g /8ч. i.v. или Piperacillin-Tazobactam 4,5 g /6ч. i.v. При полимикробна анаеробна инфекция: Ceftazidime 2 g i.v. /24ч. + Metronidazole 500 mg i.v. /8ч. или Meropenem 2 g /8h i.v. При неясен източник: Vancomycin + [Piperacillin-Tazobactam (< 15% MDR превалиране) или Meropenem или Imipenem (ако MDR превалиране > 15%)]		
Септичен шок при постспленектомия или при пациенти с функционална аспления	*S. pneumoniae, N. meningitidis, H. influenzae, Capnocytophaga*	Ceftriaxone 2 g IV /24h Ако не се касае за ухапване от куче: Ceftriaxone 2 g i.v. /24ч. (в случай на менингит -	Cefotaxime 2 g /6-8h или Cefepime 2 g /12h Ако не се касае за ухапване от куче: Levofloxacin 750 mg	

		повишаване на дозата до 2 g /12ч.) В случай на ухапване от куче трябва да се осигури активност срещу Capnocytophaga: Piperacillin-Tazobactam 3,375 g i.v. /6ч. Meropenem 1-2 g i.v. /8h (или друг карбапенем) Clindamycin 900 mg i.v. /8ч.	i.v. /24ч. или Moxifloxacin 400 mg i.v. /24ч. В случай на ухапване от куче: Ceftriaxone 2 g i.v. /24ч.	
Токсичен шоков синдром: с вероятност от продуциращ токсин на S. aureus - на вагина (тампон-асоцииран), хирургични / травматични рани, изгаряния	*S. aureus* токсин-медиирана	Vancomycin 1520 mg/kg /8-12h (за MRSA) +Clindamycin 600-900 mg IV /8h + Интравенозен имуноглобулин Да се потърси причината – колонизирано чуждо тяло(вагинален тампон) MSSA: (Nafcillin 2 g i.v. /4ч. или Oxacillin 2 g i.v. /4ч.) + Clindamycin 900 mg i.v. /8ч. + Интравенозен имуноглобулин 1 g/kg дн. 1, последвано от 0,5 g/kg на ден 2 и 3 за пациенти, които не отговарят на обем заместваща терапия и вазопресори. MRSA: Vancomycin 1 g i.v. /12ч. + Clindamycin 900 m i.v. /8ч. + Интравенозен имуноглобулин 1 g/kg на ден 1, последван от 0,5 g/kg на ден 2 и 3 за пациенти,	Cephazoline 1-2 g IV /8h или Vancomycin 15-20 mg/kg /8-12h или Daptomycin 6 mg/kg IV /24h (За MRSA) + Clindamycin 600-900 mg IV /8h + Интравенозен имуноглобулин MSSA: Cefazolin 1–2 g i.v. /8ч. + Clindamycin 900 mg i.v. /8ч. + Интравенозен имуноглобулин 1 g/kg на ден 1, последвано от 0,5 g/kg на ден 2 и 3 за пациенти, които не отговарят на обем заместваща терапия и вазопресори.. MRSA: (Vancomycin 1 g i.v. /12ч. или Daptomycin 6 mg/kg i.v. /24ч.) + Clindamycin 900 mg i.v. /8 ч. + Интравенозен имуноглобулин 1 g/kg на ден 1, последвано от 0,5 g/kg на ден 2 и 3 за пациенти, които не отговарят на обем заместваща терапия и вазопресори. При невъзможност да се използва Clindamycin, може да се замести Linezolid	Интравенозният имуноглобулин - доза 1 g на kg в ден 1, след това 0,5 g / kg 2 – 3 дни.

		които не отговарят на обем заместваща терапия и вазопресори.	за потискане на продукцията на токсин;	
Синдром на токсичен шок-(стрептококов) и свързани с инвазивно заболяване, т.е. еризипел, некротизиращ фасциит; вторична стрептококова инфекция при варицела.	*Streptococcus spp. group A, B, C, и G S. pyogenes, Group B Streptococcus spp.*	Пеницилин G 24 IU на ден IV + Clindamycin 900 mg IV /8h Ранен хирургичен дебридман при данни за некротизиращ фасциит Емпирична терапия: Penicillin G 24 MU/ден i.v. разделени на две дози + Clindamycin 900 mg i.v. /8ч. за да се прекрати продукцията на токсин. При данни за алергия към Penicillin: Clindamycin + Vancomycin. Интравенозен имуноглобулин 1 g/kg на ден 1, последвано от 0,5 g/kg на ден 2 и 3 за пациенти, които не отговарят на обем заместваща терапия и вазопресори Специфична терапия: При чувствителност към Clindamycin продължава Clindamycin за 5-7 дни. При резистентност към Clindamycin може да се използва Linezolid, 600 mg	Ceftriaxone 2 g IV /24h + Clindamycin 900 mg IV /8h Ceftriaxone 2 g i.v. /24ч. + Clindamycin 900 mg i.v. /8ч. Освен това се стартира Интравенозен имуноглобулин: 1 g/kg на ден 1, последван от 0,5 g/kg на ден 2 и 3	Използването на НСПВС може да предразположи към TSS.

		i.v. двукратно дневно или Tedizolid 200 mg i.v. веднъж дневно за прекъсване на продукцията на токсин. При данни за алергия към пеницилин и данни за чувствителност на стрептокока на Clindamycin терапията може да се продължи само с Clindamycin. Продължителността е индивидуализирана; минимум 14 дни при асоциирана бактериемия		

Таблица 16. Препоръки за емпирична антибиотична терапия при пациенти с остър менингит

Емпиричната антибиотична терапия трябва да започне възможно най-бързо (до 30-та минута).

Изборът на антибиотични средства се базира на най-често срещаните патогени за съответната възрастова група.

Някои специфични предразполагащи фактори от страна на пациента може да наложат включването на допълнителни антимикробни средства.

Възраст	Очаквана етиология	Препоръчителна антибиотична профилактика	Дозировка
Под 1 месец	*Streptococcus agalactiae,* *Escherichia coli,* *Listeria monocytogenes,* *Klebsiella spp.*	**Amoxicillin/Ampicillin/Penicillin** **+** **Cefotaxime** **или** **Amoxicillin/Ampicillin** **+** **Аминогликозид** Емпирична терапия: Ampicillin 75-100 mg/kg i.v. /6h + Cefotaxime 75 mg/kg i.v. /6h + Gentamicin 2.5 mg/kg i.v. /8h или 5-7 mg/kg i.v. /24h Ceftriaxone 100 mg/kg/ден може да се използва при деца с хипербилирубинемия Ceftazidime 100 mg/kg/ден разпределен през 8h или Cefepime 100mg/kg/ден разпределен през 8h може да се използват като алтернатива на Cefotaxime ако Ceftriaxone е контраиндициран	**< 1 седмична възраст** Amoxicillin 50 mg/kg/8 h Ampicillin 50 mg/kg/8 h Ceftriaxone 50 mg/kg/8 h Gentamicin 2.5 mg/kg/12 h **1-4 седмична възраст** Ampicillin 50 mg/kg/6 h Cefotaxime 50 mg/kg/6-8 h Gentamicin 2.5 mg/kg/12 h Tobramycin 2.5 mg/kg/8 h Amikacin 2.5 mg/kg/8
1 месец - 18 години	*Streptococcus pneumoniae,* *Streptococcus agalactiae,* *Neisseria meningitidis,* *Haemophilus influenzae,* *Escherichia coli*	**Cefotaxime/Ceftriaxone** **+** **Vancomycin/Rifampicin** Cefotaxime 200 mg/kg/ден IV разпределен на 6-8h или Ceftriaxone 100 mg/kg/ден IV разпределен на12h)] + Vancomycin 15 mg/kg IV /6h (2 х стандартната доза за възрастни) +/- Dexamethasone 0.15 mg/kg IV /6h за 2–4 дни назначен със или преди първата доза антибиотик. Meropenem 40 mg/kg I.V. q8h + Vancomycin 15 mg/kg I.V.	Ceftriaxone 75 mg/kg/6-8 h Cefotaxime 50 mg/kg/12 h (max 2g/12) Vancomycin 10-20 mg/kg/6 h Rifampicin 10 mg/kg/12 h (max 600 mg/24 h)

		q6h (2x стандартната доза за възрастни) + Dexamethasone	
18 - 50 години	*Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis*	**Cefotaxime/Ceftriaxone + Vancomycin/Rifampicin** Cefotaxime 2 g I.V. /4–6h или Ceftriaxone 2 g I.V. /12h + Vancomycin 45-60 mg/kg/ден I.V., разпределен през 6-8h + Dexamethasone 0.15 mg/kg I.V. /6h за 2–4 дни назначен със или преди първата доза антибиотик Ако се предполага Listeria, към схемата да се добави Ampicillin 2 g I.V. /4h Meropenem 2 g I.V. /8h + Vancomycin 500-750 mg I.V. /6h (до максимум 2-3 g/ден) + Dexamethasone За пациенти с тежка алергия към пеницилини: Chloramphenicol 12,5 mg/kg I.V. /6h (max. 4 g/ден) (за да покрие менингококи) + TRIMETHOPRIM/SULFAMETHOXAZOLE 5 mg/kg /6–8h (за да покрие Listeria ако пациентът е имунокомпрометиран) + Vancomycin	Ceftriaxone 2 g/12 h или 4g/24 h Cefotaxime 2 g/4-6 h Vancomycin 10-20 mg/kg/8-12 h Rifampicin 300 mg/12
Над 50 години	*Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Listeria monocytogenes,* G (-) бактерии	**Cefotaxime/Ceftriaxone + Vancomycin/Rifampicin + Amoxicillin/Ampicillin/Penicillin G** (Ampicillin 2 g I.V. /4h) + (Ceftriaxone 2 g I.V. /12h или Cefotaxime 2 g I.V. /6h) + Vancomycin 15-20 mg/kg I.V. /8-12h + Dexamethasone 0,15 mg/kg I.V. /6h за 2–4 дни (1-вата доза 15–20 min. преди или едновременно с 1-вата доза антибиотик) За пациенти с тежка алергия към пеницилин се изключва всякаква терапия с бета-лактами: Vancomycin 15-20 mg/kg	Ceftriaxone 2 g/12 h или 4g/24 h Cefotaxime 2 g/4-6 h Vancomycin 10-20 mg/kg/8-12 h Rifampicin 300 mg/12 h Amoxicillin 2 g/4h Ampicillin 2g/4 h

		I.V. /8-12h + Aztreonam 2 g I.V. /6h + TRIMETHOPRIM/SULFAMETHOXAZOLE 5 mg/kg /6–8h. Vancomycin 15-20 mg/kg I.V. /8-12h + (Moxifloxacin 400 mg I.V. /24h или Ciprofloxacin 400 mg I.V. /8h) + TRIMETHOPRIM/SULFAMETHOXAZOLE 5 mg/kg /6–8h.	

4. Препоръки за емпирична антибиотична терапия при имунокомпрометирани пациенти

Дефиниция на фебрилна неутропения (ФН)

Повишена температура (еднократна аксиларна ≥ 38,3°C или 38°C, която не спада в продължение на 1 час (фебрилно състояние) при пациент с тежка неутропения - АНБ (сегментоядрени + пръчкоядрени) <500/mm³.

Температура на фона на вливане на биопродукти или в рамките на следващите 6 часа се приема като свързана с хемотрансфузията и при активно наблюдение се изчаква следващо температурно покачване.

4.1. ПРИ ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ

Таблица 17. Стратегия на профилактика и емпирична антимикробна терапия при възрастни имунокомпрометирани пациенти

ПОКАЗАНИЯ	**АНТИБИОТИЧНА ТЕРАПИЯ**
Профилактика	Ciprofloxacin 2x500mg p.o или Levofloxacin x500mg p.o Профилактика на Pneumocystis carinii с Trimethoprim/sulfamethoxazole Профилактика и лечение на вирусни инфекции: варицела-зостер вирус **(VZV), херпес симпрекс вирус (HSV)** с Aciclovir; п**рофилактика на реактивация на цитомегало вирус (CMV)** при пациенти след алогенна трансплантация на стволови клетки с Ganciclovir или Valganciclovir
Фебрилна неутропения - високорискови пациенти (с очаквана продължителност >10 дни)	Levofloxacin 500 mg/дн i.v+/- Piperacillin/Tazobactam 3 x 4.5 g i.v или Cefepime 2x1g i.v или Imipenem/Cilastatine 3x500-1000мг i.v
Фебрилна неутропения - високорискови пациенти, при липса на отговор 48 -72 ч, или по - рано в случай на клинично влошаване.	Meropenem 3 x 1 g i.v + Vancomycin 2 x 1 g i.v
Фебрилна неутропения, пациенти с нисък риск (с очаквана продължителност <10 дни)	Ciprofloxacin 2 x 500 mg + Amoxicillin/clav. acid 2 x 875/125 mg или Clindamycin 3x300mg

След резултат от микробиологичното изследване се продължава с антибиотично лечение по антибиограма.

Де-ескалация на антибиотичното лечение при следните показания:

1. Спадане на температурата< 38 ° C, АНБ < 1000/ μl в продължение на 5 дни
2. > 1000 неутрофили / μl в продължение на 2 дни
3. При пациенти с нисък риск и ако няма документирана инфекция е възможно

орално продължаване на антибиотичната терапия с Ciprofloxacin 2 x 500 mg или Levofloxacin 500 mg

4. След завършване на антимикробната терапия пациентите се проследяват за рекурентна или вторична инфекция

Таблица 18. Стратегия на антимикотична профилактика и антимикотична терапия при възрастни имунокомпрометирани пациенти

ПОКАЗАНИЯ	**АНТИМИКОТИЧНА ТЕРАПИЯ**
Профилактика след алогенна трансплантация на стволови клетки	Fluconazole 2 x 200 mg p.o
Профилактика при ОМЛ, МДС в индукция и след автоложна трансплантация на стволови клетки	Fluconazole 1 x 200 mg p.o
Лечение на системна кандидоза, причинена от C. albicans, C. tropicalis или парапсилоза	Fluconazole 400 mg i.v. при резистентност Voriconazole 2 x 200 mg, само първия ден 2 x 400 mg
Лечение на системна кандидоза, причинена от C. glabrata, C. krusei	Voriconazole 2 x 200 mg, само първия ден 2 x 400 mg Ехинокандини: Caspofungin 70mg D1, последвано от -50 mg i.v Micafungin 100mg i.v Anidulafungin 200 D1, последвано от 100 mg i.v
Лечение на инвазивна аспергилоза	Voriconazole 2 x 200 mg, на първия ден 2 x 400 mg или Amphotericin B 3 mg / kg i.v или Posaconazole 2x400 mg p.o Ехинокандини не се прилагат първа линия

Диагноза	**Средство на първи избор**	**Алтернатива**	**Коментар**
Аспергилоза	Voriconazole 6 mg/kg i.v. /12h заден 1, след което 4 mg/kg i.v. /12h Isovuconazole sulfat 372 mg/8h x 6 дози, след което 372 mg/ден	Липозомален Amphotericin B 3-5 mg/kg i.v. Posaconazole 300 mg x 2 за ден 1 p.o., след което 300 mg/ден или 300 mg x 2 за ден 1 i.v., след което 300 mg/ден i.v.	Isavuconazole Posaconazole Не са регистрирани у нас и се изписват с протокол
Кандидоза	Емпирична терапия: Caspofungin 70 mg Micafungin 100 mg	C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis При липса на данни	Caspofungin не

	Anidulafungin 200 mg i.v.	за неутропения: Fluconazole 800 mg (12mg/kg), последвано от 400mg i.v. Amp B липид-базиран 3-5mg/kg/i.v. Voriconazole 6 mg/kg двукратно, след което 4 mg/kg двукратно При данни за неутропения: Amp B липид-базиран 3-5mg/kg/i.v. Voriconazole 6 mg/kg двукратно, след което 4 mg/kg двукратно Fluconazole 800 mg (12mg/kg), последвано от 400mg i.v.	е приет за моно терапия
Криптококоза	Amphotericin B + Flucytosine 25 mg/kg /6h p.o. Fluconazole 400-800 mg/ден за 8 седмици	Amphotericin B + Fluconazole 800-1200 mg i.v. Fluconazole 800-1200 mg i.v. + Flucytosine 25mg/kg/6h Fluconazole	

4.2. ПРИ ДЕЦА

Да се имплементира валидиран риск-стратифициращ модел за оценка на тежестта на фебрилната неутропения.

Таблица 19. Рисков индекс за бактериемия (РИБ) при ФН

Променлива		Точки
Основно заболяване	СТ и НХЛ-I-III ст.	0
	ОЛЛ,ОЛЛ-р, ОЛЛ-вр, ОМЛ, НХЛ IV ст.	1
Втрисане	липсва	0
	налице	1
Перианален целулит	липсва	0
	налице	1
ЦВК-асоциирана инфекция	липсва	0
	налице	1

Скорост на нарастване на CRP	<34,5 mg/l	0
	≥34,5 mg/l	1

Пациентите с ФН се оценяват като ниско рискова група (РИБ: 0 и 1) и високорискова група (РИБ: ≥2).

Таблица 20. Клинични белези, определящи избора на емпирична антимикробна и антимикотична терапия при имунокомпрометирани деца

Локализация	Вероятен причинител	АБ стратегия
Ороезофагеален мукозит	входна врата за бактериемия със Streptococcus щамове	Piperacillin/Tazobactam
Белодробни инфилтрати	Филаментозни гъбички	Ранно емпирично включване на Voriconazole
Ecctyma gangrenosum	Pseudomonas	Imipenem, Aztreonam, Tobramycin
Перианален целулит/болезненост	Както G/+/ така и G/-/	Imipenem, Teicoplanin
Хемодинамична нестабилност	Както G/+/ така и G/-/	Imipenem, Teicoplanin

- Септична "катетър-асоциирана инфекция" се диагностицира при температура (с втрисания кратко време след манипулация през централен венозен катетър - ЦВК) и идентични позитивни хемокултури от катетърния лумен и периферна вена. Трябва да се изключи наличие на друго възпалително огнище, което би могло да отделя същия причинител, както и да се вземе хемокултура от всеки лумен на мултилуменните ЦВК, тъй като само един от тях може да бъде контаминиран.
- Повърхностна катетър-асоциирана инфекция (на изходното място, тунела или мекотъканно възпаление над порта) възниква рано след поставяне на ЦВК, докато септичните – по-късно в хода на лечението. Често е трудно да бъдат ерадикирани и налагат отстраняване на ЦВК. Рискът е да се разпространят към субкутанния тунел или да доведат до инфектиране на катетърния лумен.

a. Параклинични изследвания: Взема се хемокултура, С-реактивен протеин и биохимични изследвания: билирубин, трансаминази, белтък, албумин, урея, креатинин, йонограма. При насочващи данни – рентгенография на бял дроб.
b. Емпирична антимикробна моно терапия
   - При високо-рискова фебрилна неутропения(ФН) емпиричната антимикробна моно терапия започва с бактерициден антибиотик, в максимални дози, например: четвърто генерационен цефалоспорин: Cefepime, антипсевдомонасен бета лактам или карбапенем.
   - При ниско рискова ФН емпиричната АБ терапия започва с Ampicillin /Sulbactam; амбулаторно лечение с перорален Ciprofloxacin би могла да бъде обсъждана в индивидуални случаи.
   - В изброените случаи в таблица 17 би могло да се предпочете да се започне с АБ комбинация.

c. Модификация на емпиричната терапия при ФН при деца се препоръчва:
   - На третия ден от започването ѝ при персистиране на фебрилитета или другите клинични прояви на инфекция;
   - При клинично влошаване – напр. хемодинамична нестабилност;
   - При подозрение за резистентен патоген
   - При получаване на изолат от хемокултура, съобразно антибиограмата.
d. Модификацията най-често включва:
   - Добавяне на втори антибиотик съобразно клиничните данни
   - Включване на Teicoplanin в антибиотичната комбинация
   - Емпирична антимикотична терапия с Fluconazole при рефрактерна ФН.
   - Емпирична антимикотична терапия при рефрактерна ФН:
   - Налага се при деца с остра левкемия, продължителна неутропения и получаващи дълго време високи дози кортикостероиди.
   - Започва при персистираща (над 96ч.) високорискова ФН.
   - Като емпирични антимикотици се препоръчват Caspofungin или липозомален Amphotericin B.
   - Провежда се КТ на бял дроб като образно изследване при изява на кашлица и/или белодробна симптоматика.
   - Не се изисква изследване на серумен галактоманан за започването ѝ.

IV. ВРОДЕНА РЕЗИСТЕНТНОСТ НА НЯКОИ МИКРООРГАНИЗМИ И НЕОБИЧАЙНИ ТИПОВЕ РЕЗИСТЕНТНОСТ

(Да се следи за актуализация на таблицата, публикувана от EUCAST)

Таблица 21 Вродена резистентност на някои микроорганизми	
микроорганизъм	**антимикробни препарати**
Всички Enterobacteriales	Penicillin G, Гликопептиди, MLS - група, Mupirocin
A. baumanii	Ampicillin, Amoxicillin, Cef-1
P. aeruginosa	Ampicillin, Amoxicillin, Amoxicillin/clav.ac, Cef-1,2 Cefotaxime, Ceftriaxone, Nalidix acid, Trimethoprim
B. cepacia	Ampicillin, Amoxicillin, Cef-1, Colistin, аминогликозиди
S. maltophilia	всички b-лактами с изкл. на Ticarcillin/Clav. acid., аминогликозиди
F. meningosepticum	Ampicillin, Amoxicillin, Cef-1
Salmonella spp.	Cefuroxime
Klebsiella spp., C. diversus	Ampicillin, Amoxicillin., Carbenicillin, Ticarcillin
Enterobacter spp., C. freundii	Ampicillin, Amoxicillin, Amoxicillin/clav.ac, Cef-1, Cefoxitin
M. morganii	Ampicillin, Amoxicillin, Amoxicillin/clav.ac, Cef-1, Cefuroxime, Nitrofurantoin
Providencia spp	Ampicillin, Amoxicillin, Amoxicillin/clav.ac, Cef-1, Cefuroxime, Gentamicin, Netilmicin, Tobramycin, Nitrofurantoin
P. mirabilis	Nitrofurantoin
P. vulgaris	Ampicillin, Amoxicillin, Cefuroxime, Nitrofurantoin
Serratia spp.	Ampicillin, Amoxicillin, Amoxicillin/clav.ac, Cef-1, Cefuroxime
Y. enterocolitica	Ampicillin, Amoxicillin, Carbenicillin, Ticarcillin, Cef-1
H. influenzae	Penicillin G, Erythromycin, Clindamycin
M. catarrhalis	Trimethoprim
Всички G (+) бактерии	Aztreonam, Nalidix acid, Temocillin
Streptococcus spp	Аминогликозиди(използват се само като синергисти)
S. pneumoniae	Trimethoprim, аминогликозиди
MRSA	всички b-лактами
Enterococcus spp.	Penicillin G, Carbenicillin, Ticarcillin, всички цефалоспорини, аминогликозиди, Mupirocin
Listeria spp.	Цефалоспорини трета генерация, флуорохинолони

Таблица 22	**Необичайна резистентност на микроорганизми, изискваща допълнителни изследвания и контакт с референтната лаборатория**
микроорганизъм	**антимикробни препарати**
S. aureus	Vancomycin, Teicoplanin, Linezolid, Quinupristin/dalfopristin
CNS	Vancomycin, Linezolid
C. jeikeium	Vancomycin, Teicoplanin, Linezolid
S. pneumoniae	Meropenem, Vancomycin, Teicoplanin, Linezolid
b-Streptococcus gr. A, B, C, G	Penicillin, Vancomycin, Teicoplanin, Linezolid
Enterococcus spp.	Quinupristin/dalfopristin и Ampicillin, Linezolid, Teicoplanin
Enterobacteriales	Meropenem, Imipenem (освен Proteus spp.)
H. influenzae	Цефалоспорини 3 генерация, карбапенеми
M. catarrhalis	Ciprofloxacin
N. meningitidis	Penicillin, Ciprofloxacin
N. gonorrhoeae	Цефалоспорини 3 генерация
Acinetobacter; P. aeruginosa	Colistin
Всички анаероби	Metronidazole
Bacteroides	Metronidazole, Amoxicillin/Clav.ac., карбапенеми
C. difficile	Metronidazole, Vancomycin
При изолиране на щамове с описаната в таблицата резистентност трябва да се: 1. провери идентификацията на щама; 2. контролира метода за определяне на лекарствената чувствителност	

Таблица 23 **Необичайна резистентност на микроорганизми, изискваща допълнителни изследвания и контакт с референтната лаборатория**

микроорганизъм	**антимикробни препарати**
S. aureus	Vancomycin, Teicoplanin, Linezolid, Quinupristin/dalfopristin
CNS	Vancomycin, Linezolid
C. jeikeium	Vancomycin, Teicoplanin, Linezolid
S. pneumoniae	Meropenem, Vancomycin, Teicoplanin, Linezolid
b-Streptococcus gr. A, B, C, G	Penicillin, Vancomycin, Teicoplanin, Linezolid
Enterococcus spp.	Quinupristin/dalfopristin и Ampicillin, Linezolid, Teicoplanin
Enterobacteriales	Meropenem, Imipenem (освен Proteus spp.)
H. influenzae	Цефалоспорини 3 генерация, карбапенеми
M. catarrhalis	Ciprofloxacin
N. meningitidis	Penicillin, Ciprofloxacin
N. gonorrhoeae	Цефалоспорини 3 генерация
Acinetobacter; P. aeruginosa	Colistin
Всички анаероби	Metronidazole
Bacteroides	Metronidazole, Amoxicillin/Clav.ac., карбапенеми
C. difficile	Metronidazole, Vancomycin
При изолиране на щамове с описаната в таблицата резистентност трябва да се: 1. провери идентификацията на щама; 2. контролира метода за определяне на лекарствената чувствителност	

Таблица 24 **Индикаторни антибиотици за лекарствена мултирезистентност**

микроорганизъм	R към:	показва…
Staphylococcus spp.	Oxacillin	Резистентност към всички b-лактами
Staphylococcus spp.	Erythromycin	Индуцибилна CC-R. Да се избягва използването на CC или да се използва внимателно.
Staphylococcus spp.	Erythromycin + Clindamycin	Конститутивна MLS – R.
S. pneumoniae	Oxacillin (зона > 18мм)	Вероятна Pen-R. Да се изследва минимална потискаща концентрация - МПК.
E. faecalis	Ampicillin	Да се провери идентификацията – вероятно се касае за E. faecium, но е възможна придобита R.
H. influenzae	Cefaclor	He-b-лактамазна R.
N. gonorrhoeae/ H. influenzae	Nalidix acid	Редуцирана чувствителност или резистентност към флуорохинолони.
Klebsiella/E. coli	CAZ или CPD	Вероятна ESBL. Да не се използват цефалоспорини, с изключение на цефамицини.
Enterobacteriales	Cef-2	b-лактамаза. Да не се използват и Cef-1.
Enterobacteriales	Cef-3	b-лактамаза. Да не се използват и Cef-1,2. с изключение вероятно на цефамицини.
Enterobacteriales	R към уреидопеницилини	Пеницилиназа. Да не се използват и амино- и карбокси-пеницилини.
Enterobacteriales	R към комбинации на b-лактам с инхибитор	R и към b-лактами без инхибитор.

Легенда: R - резистентност; CAZ – Ceftazidime; CPD – Cefpodoxime; Cef-1,2,3 - Цефалоспорини 1,2,3 генерация; CC – Clindamycin; MLS – макролиди, линкозамиди, стрептограмини, Pen – Penicillin

Забележка:

Лечението с неразрешени за употреба лекарствени продукти се извършва при условията и по ред, определени с Наредба № 10 от 17 ноември 2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, ал. 2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (обн. ДВ бр.95 от 2.12. 2011г., доп. ДВ бр.24 от 12.03. 2013г.) на министъра на здравеопазването.