



Antibiotic Use for Sepsis in Neonates and Children: 2016 Evidence Update

Aline Fuchs^a, Julia Bielicki^{a,b}, Shrey Mathur^b, Mike Sharland^b, Johannes N. Van Den Anker^{a,c}

^a Paediatric Pharmacology and Pharmacometrics, University Children's Hospital Basel, Basel, Switzerland

^b Paediatric Infectious Disease Research Group, Institute for Infection and Immunity, St George's
University of London, London, United Kingdom

^c Division of Clinical Pharmacology, Children's National Health System, Washington, DC, USA

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ ПРИ СЕПСИСЕ У НОВОРОЖДЕННЫХ И У ДЕТЕЙ: ОБНОВЛЕНИЕ ДАННЫХ 2016 ГОДА.

**Перевод В.С. Гороховского, М.Б. Куцего, А.А. Науменко, В.Д. Охотника,
И.Р. Черкашиной**



1. ВВЕДЕНИЕ.

1.1. Цели.

Сепсис, особенно развившийся в первые пять дней жизни, остается ведущей причиной летальности и морбидности в странах низкого и среднего дохода (LMIC)¹ [1]. Госпитальная инфекция также остается ведущей причиной смертности у детей, невзирая на определенный прогресс в последние десятилетия.

Для эмпирической терапии новорожденных с клиническими признаками, подозрительными на сепсис, ВОЗ рекомендует ампициллин (или пенициллин; феноксиметилпенициллин при подозрении на стафилококковую инфекцию) плюс гентамицин; если данный подход не получается реализовать, то может быть использован гентамицин, один раз в день плюс суспензия амоксициллина. Тем не менее, как известно, во многих странах для лечения сепсиса у новорожденных и детей первого года жизни используются и препараты с более широким спектром действия, такие как цефалоспорины третьего поколения [2]. При этом увеличиваются проблемы, вызванные бактериальными патогенами со сниженной чувствительностью к эмпирически назначаемым препаратам, которая варьирует как внутри стран, так и между странами с низким и средним уровнем дохода [3].

ВОЗ стремится обеспечить педиатрическую перспективу для антибиотиков, которые будут включены в перечень основных лекарственных средств, находящихся в настоящее время в процессе обновления. Имеется необходимость пересмотра существующих руководств ВОЗ на основе новых данных по антибиотикорезистентности или данных относительно безопасности использования препаратов в неонатологической и педиатрической практике. С этой целью был проведен обзор исследований по данным направлениям.

В этом обзоре собраны доказательства в пользу современных рекомендаций по эмпирической антибактериальной терапии при вероятном или подтвержденном

¹ Каждый год 1 июля Всемирный банк обновляет классификацию стран мира по оценочному уровню валового национального дохода (ВНД) на душу населения за предшествующий год. Кроме того, на основе обновленных оценок ВНД на душу населения Банк разрабатывает свою оперативную классификацию стран, определяющую их соответствие критериям кредитования. Страны с низким и средним уровнем доходов иногда называют развивающимися странами. Это понятие используется для удобства и не подразумевает, что все страны, относимые к этой группе, развиваются сходным образом, либо что остальные страны достигли предпочтительного или завершающего этапа развития (прим. переводчика).



сепсисе у новорожденных и детей более старшего возраста в соответствии с последними (после 2012года) исследованиями.

1.2. Предпосылки.

1.2.1. Определение и диагноз.

Общепринятое определение сепсиса новорожденных отсутствует. Согласно докладу расширенного заседания по неонатальному и педиатрическому сепсису Европейского медицинского агентства от 2010 года [4], неонатальный сепсис может определяться при наличии как минимум двух клинических признаков и как минимум двух лабораторных признаков при наличии вероятной или доказанной инфекции (положительные данные микробиологического исследования, микроскопии или ПЦР) (Таблица 1)

Таблица 1.

Клинические и лабораторные критерии сепсиса (наличие как минимум двух клинических и двух лабораторных критериев), ассоциированные с неонатальным сепсисом в соответствии с докладом расширенного заседания экспертов по неонатальному и педиатрическому сепсису Европейского медицинского агентства (2010 год)

Клинические признаки	Лабораторные признаки
<ul style="list-style-type: none">• Изменения температуры: температура ядра более 38,5 °С или менее 36 °С, или температурная нестабильность• Сердечно-сосудистая нестабильность: брадикардия (средняя ЧСС ниже десятого перцентиля для возраста при отсутствии внешних вагусных стимулов, β-блокаторов и врожденной патологии сердца или необъяснимое персистирующее снижение ЧСС свыше 30 минут) или тахикардия (средняя ЧСС выше двух сигмальных отклонений для возраста при отсутствии внешних	<ul style="list-style-type: none">• Лейкоциты: $<4,000 \times 10^9/\text{л}$ или $>20,000 \times 10^9/\text{л}$• Соотношение незрелых форм к общему количеству нейтрофилов более 0,2• Тромбоциты $<100,000 \times 10^9/\text{л}$• С -реактивный белок > 15 мг/мл или прокальцитонин ≥ 2 нг/мл (Точка отсечения уровня прокальцитонина для неонатального сепсиса четко не определена и исследования носят противоречивый характер)• Нарушение толерантности к глюкозе, подтвержденное как минимум 2 раза: гипергликемия (глюкоза крови



<p>стимулов, лекарственного воздействия или болевой импульсации или необъяснимое персистирующее увеличение ЧСС от 30 минут до 4 часов), и/или нестабильность ритма, снижения темпа мочеотделения (менее 1 мл/кг/час), гипотония (среднее артериальное давление менее пятого перцентиля для возрастной группы), крапчатость кожи, нарушение периферической перфузии</p> <ul style="list-style-type: none">• Кожные проявления: петехиальная сыпь, склерема• Дыхательная нестабильность: эпизоды апноэ или тахипноэ (средняя частота дыхания свыше двух сигмальных отклонений для возраста) или возрастающая кислородозависимость или потребность в респираторной поддержке• Желудочно-кишечные: непереносимость пищи, плохое сосание, растяжение живота• Неспецифические: раздражительность, вялость, мышечная гипотония	<p>более 10 ммоль/л) или гипогликемия (глюкоза крови менее 2,5 ммоль/л при получении нормального для возраста количества глюкозы</p> <ul style="list-style-type: none">• Метаболический ацидоз: дефицит оснований более 10 ммоль/л или уровень лактата выше 2 ммоль/л
--	---

В условиях ограниченного ресурса с недостаточной или непостоянной возможностью лабораторной оценки эти определения не срабатывают. Следовательно, высоко специфичные критерии неонатального сепсиса недоступны в условиях низкого или ограниченного дохода. Вместо этого рекомендуется, что инициация антибактериальной терапии должна базироваться на клинических признаках Вероятной Тяжелой Бактериальной Инфекции (ВТБИ): высокочувствительные критерии, направленные на снижение количеств



ложно-отрицательных результатов (то есть пропущенных случаев сепсиса). Клинические критерии ВТБИ, в соответствии с Исследованием по Клиническим Критериям у Младенцев Руководства по детским заболеваниям ВОЗ, определяются как один из исследующих: проблемы с питанием, судорожный анамнез, движения только в ответ на стимуляцию, частота дыхания 60 и более в минуту, сильное втягивание меж реберных промежутков, температура 37.5 °C и выше или 35.5 °C и ниже [5].

Педиатрический сепсис.

Расширенное заседание экспертов по неонатальному и педиатрическому сепсису Европейского медицинского агентства (2010) [4] одобрило определения для педиатрического сепсиса Международной согласительной педиатрической конференции по сепсису (IPSCC - International Paediatric Sepsis Consensus Conference), то есть:

- Инфекция: Вероятная или доказанная (положительные микробиологические данные, микроскопия, или ПЦР тест) инфекция, вызванная любыми патогенами или клинический синдром, ассоциированный с высокой вероятностью инфекции. Данные за инфекцию включают клинические признаки, выявляемые при осмотре, визуализационные или лабораторные показатели (например лейкоциты в жидкостях, которые в норме стерильны, перфорация органа, данные рентгенографии органов грудной клетки, говорящие о пневмонии, петехиальная сыпь, пурпура или злокачественная пузырчатка)
- Синдром системной воспалительной реакции: Наличие как минимум двух признаков из четырех:
 - температура ядра выше 38,5 °C или менее 36 °C
 - тахикардия (средняя ЧСС выше двух сигмальных отклонений для возраста при отсутствии внешних стимулов, лекарственного воздействия или болевой импульсации или необъяснимое персистирующее увеличение ЧСС от 30 минут до 4 часов) или брадикардия для детей до года (средняя ЧСС ниже десятого перцентиля для возраста при отсутствии внешних вагусных стимулов, β-блокаторов и врожденной патологии сердца или необъяснимое персистирующее снижение ЧСС свыше 30 минут)



- Частота дыхания свыше двух сигмальных отклонений для возраста или острый процесс, не связанный с нейромышечной патологией и общей анестезией, потребный в ИВЛ
- Количество лейкоцитов выше или ниже возрастной нормы (не связанное с химиотерапией), или более 10% незрелых форм
- Сепсис: ССВР при наличии вероятной или доказанной инфекции

Мы не смогли идентифицировать специфичное определение ВОЗ для педиатрического сепсиса, что может быть связано с более низкой его встречаемостью после периода новорожденности в странах с низким и средним доходом в сравнении с другими заболеваниями. Диагностика сепсиса в соответствии с критериями IPSCC требует лабораторных исследований. Кроме этого, комплексное определение органной дисфункции возможно только в учреждениях с высоким ресурсным обеспечением. В учреждениях стран низкого и среднего дохода даже такой простой тест как подсчет лейкоцитов либо вообще не доступен, либо доступен только периодически [6].

Сепсис внебольничный и госпитальный.

В странах с высоким уровнем дохода² выделяют ранний неонатальный сепсис (РНС), который возникает в первые 72 часа после рождения и поздний неонатальный сепсис (ПНС, который начинается через 72 часа после рождения). В странах с низким и средним доходом многие новорожденные рождаются вне медицинских учреждений и могут инфицироваться внебольничными патогенами, даже спустя 72 часа после рождения. Как следствие в этих странах неонатальный сепсис зачастую классифицируется как внебольничный и внутрибольничный [7].

1.2.2. Микробиология.

Патогены, вызывающие неонатальный сепсис, различаются в странах с высоким доходом от стран с низким и средним доходом. В странах с высоким доходом наиболее частая причина раннего неонатального сепсиса стрептококки группы В

² Страны с высоким уровнем доходов (англ. *high-income economy*) по классификации Всемирного банка — это страны, в которой ВНД на душу населения превосходит 12 236 долларов США (по критериям 2016 года).



(GBS) и *Escherichia coli*. В остальных случаях возбудителями являются *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные стафилококки (CoNS), *Listeria monocytogenes* и другие грам-отрицательные бактерии [7]. В странах с низким и средним доходом (преимущественно у детей с экстремально низкой массой тела) в половине случаев возбудителями являются коагулазонегативные стафилококки. Другими важными возбудителями являются *E. coli*, *Klebsiella spp.* и *Candida spp.* Реже встречаются *S. aureus*, *Enterococcus spp.* и *Pseudomonas aeruginosa* [7, 8]. Этиологические данные из стран низким и средним доходом, по внебольничному сепсису, особенно из сельской местности, очень ограничены. Учитывая существующие систематические обзоры по данной теме, самыми распространенными причинами неонатальной бактериемии в странах с низким и средним доходом являются *S. aureus*, *E. coli* и *Klebsiella spp.*, и у детей более старшего возраста, *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella spp.*, *E. coli*, а также нетифоидальная сальмонелла [9, 10]. Имеется некоторое этиологическое сходство между внебольничным и госпитальным сепсисом, но доступные данные недостаточно качественные для уверенных выводов [7]. Например, в некоторых регионах может оказаться доминирующим *Acinetobacter spp.*, в то время как в других регионах его частота очень низкая. Инфекция, вызванная GBS встречается в 2 – 8% случаев. Вероятно, эти данные занижены, так как обычно этот возбудитель появляется очень рано, и инфицированный новорожденный может либо умереть, либо выздороветь до получения результатов микробиологического исследования. CoNS вызывают меньшее количество госпитальных инфекций в равнении со странами с высоким доходом [7], что может быть связано с использованием инвазивных медицинских устройств, например, центральных венозных катетеров.

Рисунок 1 (новорожденные) и рисунок 2 (дети более старшего возраста) показывают распределение патогенов с учетом региональных различий на основе исследований, проведенных в странах с низким и средним уровнем доходов и опубликованных после 2005 года. Эти данные гетерогенны, что вероятно встречается в учреждениях, где актуален возовский список жизненно важных препаратов. В частности, в настоящее время невозможно определить роль проблемных микроорганизмов, таких как *Klebsiella spp.* и *Acinetobacter*. Но очевидно, что даже если антимикробная резистентность ряда микроорганизмов



не учитывается, то относительная частота этих патогенов может значительно влиять на различные эмпирические режимы антибактериальной терапии с учетом охвата возможных возбудителей.

1.2.3. Бремя сепсиса.

В 2012 году в Южной Азии, африканских странах южнее Сахары, и Латинской Америки возникло примерно 6,9 (5,5 – 8,3) миллионов случаев инфекции у новорожденных [1]. В 2015 году среди 5,941 миллиона случаев летальных исходов у детей до 5 лет, 45% умерло в период новорожденности. В некоторых регионах эта доля превышала 45% [13]. Неонатальный сепсис занимает третье место среди самых частых причин летальности в этой возрастной группе: 0,401 миллиона летальных исходов в 2015 году (интервал [0.280–0.522], 6.8% [4.7–8.6]), при этом подавляющее большинство происходит в развивающихся странах [14]. Очень высокий риск летальности от сепсиса сохраняется и после неонатального периода до 12 месяцев жизни.

1.2.4. Текущие руководства ВОЗ.

Всемирная организация здравоохранения представляет свои рекомендации по лечению наиболее распространенных детских болезней в виде Карманного справочника по госпитальной помощи детям, который был впервые выпущен в 2005 году [15]. Второе издание доступно в 2013 году [16]. Это один из документов, поддерживающих Комплексное Управление Детскими Болезнями (ИМСИ - Integrated Management of Childhood Illness). Эти руководства сосредоточены на управлении основными причинами детской смертности в странах с ограниченными возможностями здравоохранения. Рекомендации по профилактике неонатальной инфекции и лечению тяжелой бактериальной инфекции не изменились во втором издании. ИМСИ поддерживают профилактическое внутримышечное или внутривенное введение ампициллина и гентамицина у детей с факторами риска инфекции как минимум в течении двух дней с последующей оценкой. Лечение должно продолжаться только при наличии признаков сепсиса (или положительных данных микробиологического исследования). Для младенцев до двух месяцев с признаками тяжелой бактериальной инфекции ИМСИ рекомендует госпитализацию и внутримышечное



или внутривенное введение гентамицина и бензилпенициллина или ампициллина как минимум 7 – 10 дней. При наличии риска стафилококковой инфекции рекомендуется внутривенное введение клоксациллина и гентамицина. Во многих развивающихся странах, такой вариант парентеральной антимикробной терапии может быть единственным доступным вариантом в учреждениях, оказывающих стационарную неонатальную и педиатрическую помощь, и доступность такой терапии ограничивается транспортными, финансовыми и/или культурными факторами. Несмотря на то, что эти ограничения были изучены в предыдущих исследованиях, значительная часть семей все еще отказывается от госпитализации младенцев с признаками вероятной или доказанной бактериальной инфекции. В последнее десятилетие был проведен ряд исследований, которые легли в основу разработки и выпуска в 2015 году первого Руководства по лечению вероятной серьезной бактериальной инфекцией у младенцев, когда госпитализация невозможна [17] у детей в возрасте до 59 дней. Это руководство рекомендует:

Вариант 1: гентамицин в/м 5 – 7,5 мг/кг (для детей с низкой массой тела 3-4 мг/кг) однократно в день в течение 7 дней и дважды в день амоксициллин per os 50 мг/кг в течение 7 дней.

Вариант 2: гентамицин в/м 5 – 7,5 мг/кг (для детей с низкой массой тела 3-4 мг/кг) однократно в день в течение 2 дней дважды в день амоксициллин per os 50 мг/кг в течение 7 дней.

Дозы и длительность терапии представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Действующие рекомендации ВОЗ по антибактериальной терапии у детей с 0 по 59 день жизни с признаками вероятной серьезной бактериальной инфекции (PSBI) или для профилактики.

Источник	Состояние	Антибиотик	Режим дозирования
Справочник по стационарной помощи детям, 2013	Профилактика у новорожденных с подтвержденными факторами риска	ВМ или ВВ ампициллин и гентамицин менее 2 дней	Гентамицин (ВМ/ВВ): Первая неделя жизни: Новорожденные с низкой массой при рождении – 3 мг/кг 1 р/д, новорожденные с нормальным весом – 5
	Определение случая ВСБИ (возможной)	ВМ или ВВ гентамицин и бензилпенициллин	



	серьезной бактериальной инфекции)	или ампициллин не менее 7-10 дней	мг/кг 1 р/д. 2-4 недели жизни: 7,5 мг/кг 1 р/д.
	Высокий риск стафилококковой инфекции	ВВ клоксациллин и гентамицин не менее 7-10 дней	Ампициллин (ВМ/ВВ): Первая неделя жизни – 50 мг/кг каждые 12 часов 2-4 недели жизни: 50 мг/кг каждые 8 ч Бензилпенициллин (ВМ): Первая неделя жизни – 50000 ЕД/кг каждые 12 часов 2-4 недели жизни: 50000 ЕД/кг каждые 6 ч Новокаин/пенициллин (ВМ): 50000 ЕД/кг 1 р/д Клоксациллин (ВВ): Первая неделя жизни – 25-50 мг/кг каждые 12 часов 2-4 недели жизни: 25-50 мг/кг каждые 8 ч
Менеджмент возможных серьезных бактериальных инфекций у младенцев при невозможности направления в стационар, 2015	Направление младенцев в стационар невозможно	Вариант 1: ВМ гентамицин 1 р/д на 7 дней и оральная амоксициллин 2 р/д на 7 дней Вариант 2: ВМ гентамицин 1 р/д на 2 дней и оральная амоксициллин 2 р/д на 7 дней	Гентамицин: ВМ 5-7,5 мг/кг (для младенцев с низким весом при рождении гентамицин 3-4 мг/кг) 1 р/д Амоксициллин: орально 50 мг/кг 2 р/д

Рисунок 1. Сроки оценки клинических конечных точек в педиатрических исследованиях по сепсису по сравнению с рекомендациями Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) у взрослых

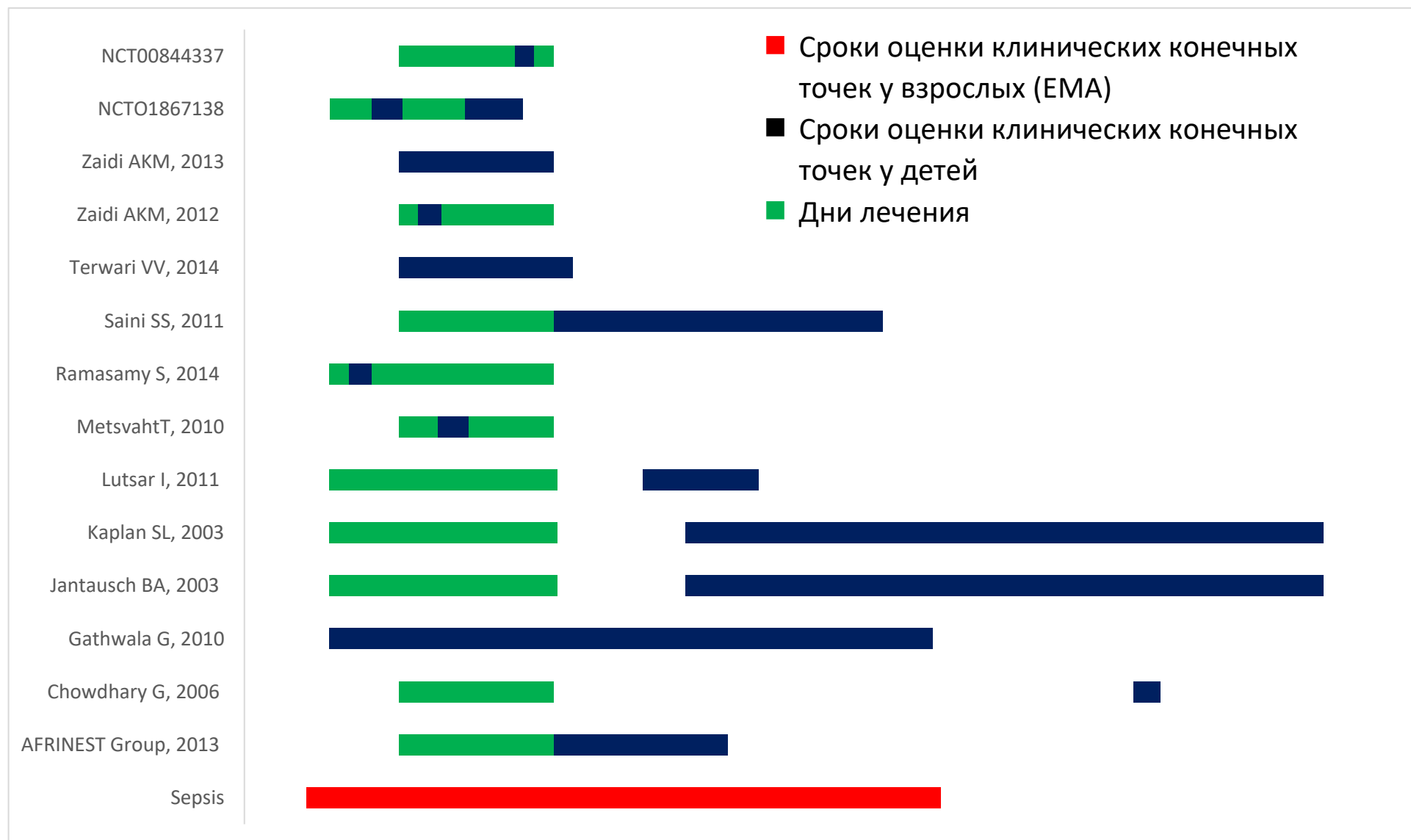


Рисунок 2. Распределение патогенов в исследованиях, проведенных у новорожденных и зарегистрированных после 2005 года.

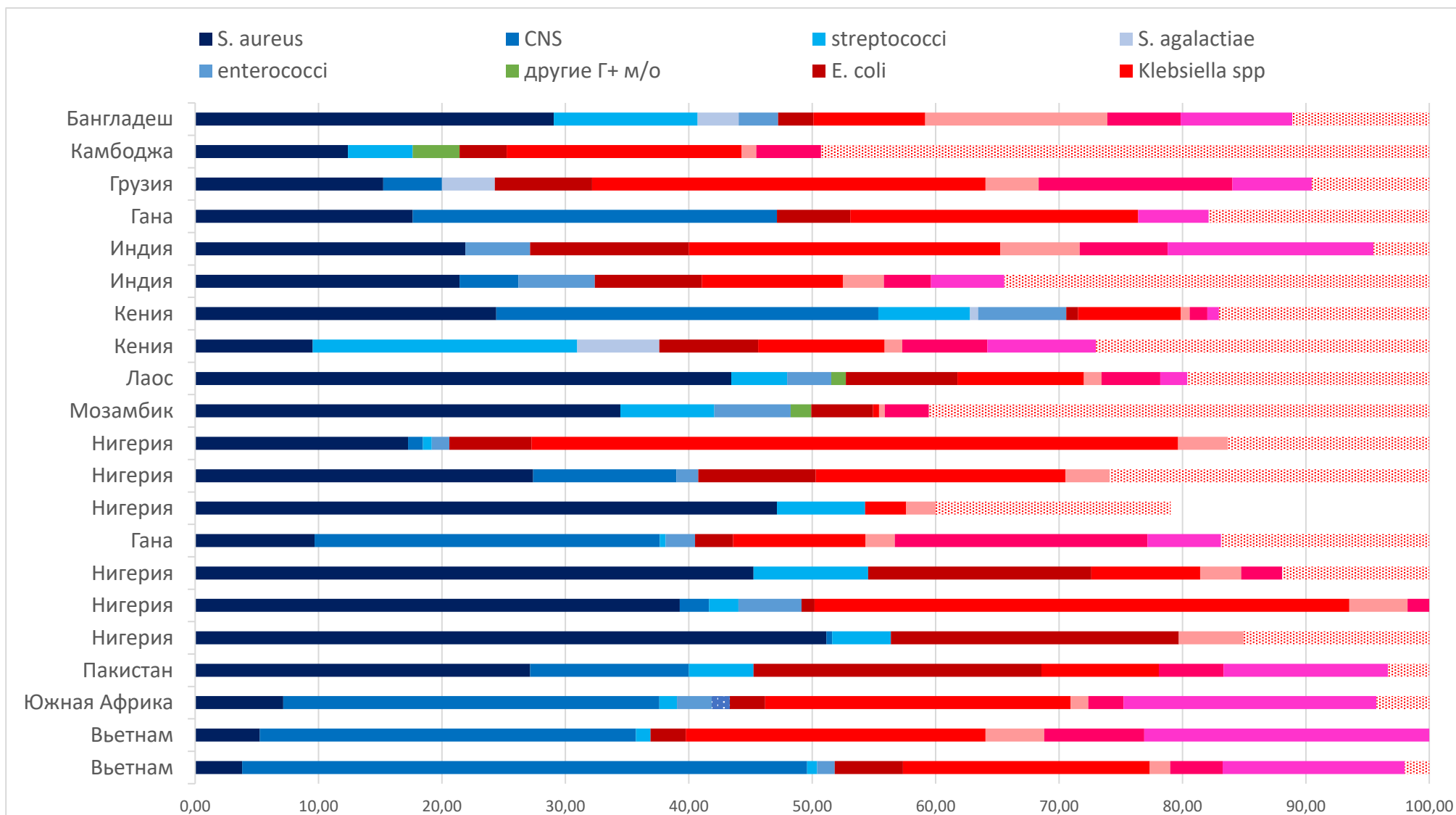
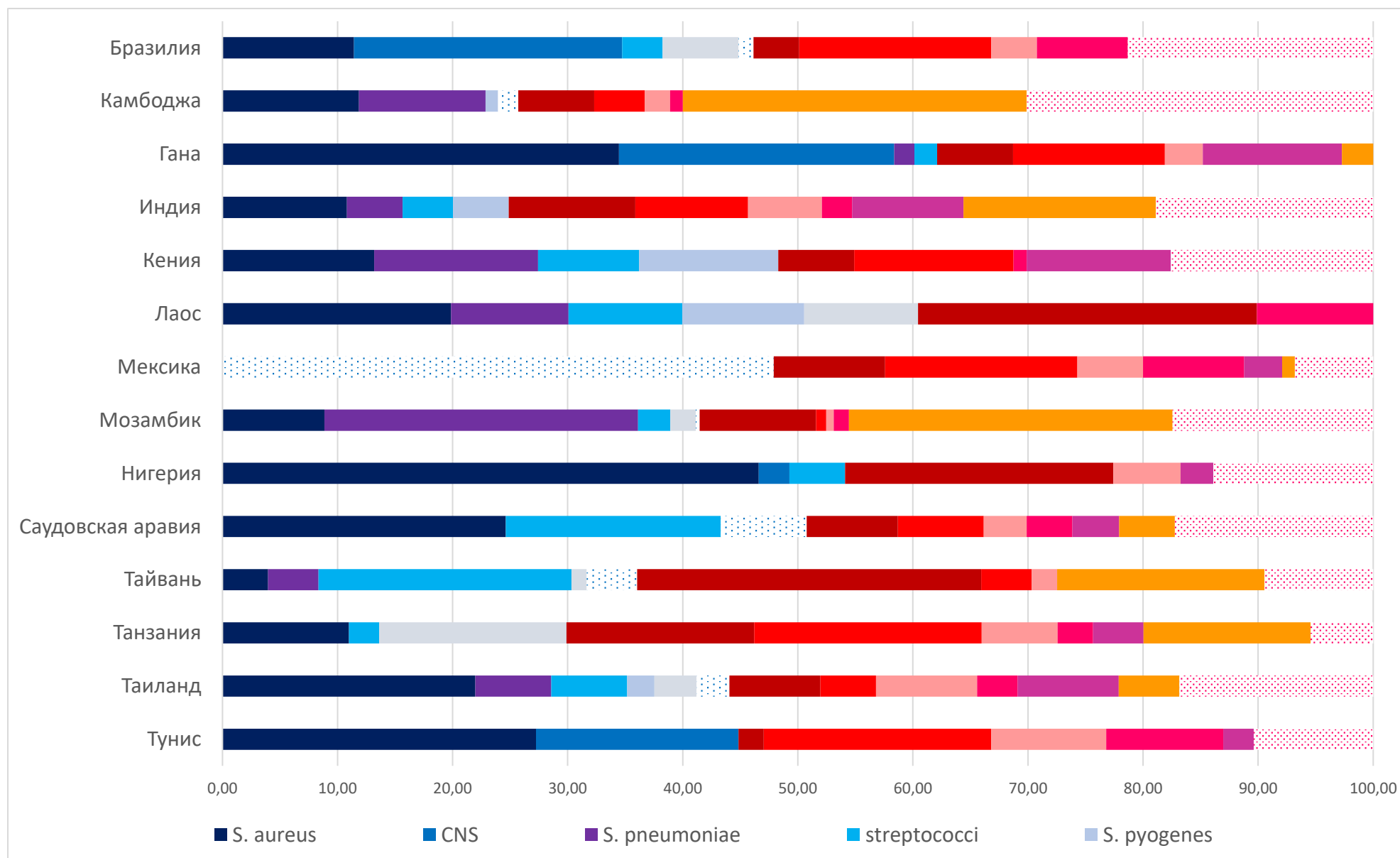


Рисунок 3. Распределение патогенов в исследованиях, проведенных у детей и зарегистрированных после 2005 года.





1.2.5. Дизайн исследования.

Отсутствие гармоничности по дизайну исследования, критериям включения / исключения и конечным точкам является серьезным препятствием для сравнительного анализа и внедрения в клиническую практику. В систематическом обзоре клинических испытаний антибиотиков при осложненных клинических инфекционных синдромах у детей и новорожденных Folgori et al. оценили, использовались ли стандартизованные Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) и Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) рекомендации для взрослых в педиатрии, и были ли педиатрические клинические испытания согласованными по определениям приемлемости и результатов [18]. Оценка 82 исследований, в том числе 18 исследований сепсиса, показала, что критерии исследования, включения и исключения и конечные точки очень сильно варьировались в рамках включенных исследований. Диагностика тяжелой инфекции была в основном основана на индивидуальных определениях исследований комбинаций клинических признаков и лабораторных анализов. Кроме того, время оценки клинических конечных точек в педиатрических исследованиях сепсиса было неоднородным и не соответствовало рекомендациям для взрослых Европейского агентства по лекарственным средствам.

2. МЕТОДИКА.

Для идентификации опубликованных данных, имеющих отношение к вопросу нашего обзора был предпринят многократный литературный поиск в системах MEDLINE и Embase. Для поиска данных использовались соответствующие заголовки медицинских публикаций и ключевые слова, а также термины текста и фильтры типа исследования. Поисковые термины включали вариации «антибактериальные средства», «антибиотик», «сепсис», «бактериемия». Для выборки соответствующей популяции был задан предел, например «все дети (0-18 лет)» Исследования, опубликованные не на английском языке, не рассматривались. Был предпринят поиск для рукописей, опубликованных с 2012 года, охватывающие свежие рекомендации ВОЗ (Карманный справочник ВОЗ по госпитальной помощи детям, 2013 г) и заключительный поиск был проведен в



19 октября 2006 года. Публикации, добавленные в базы данных после этой даты, не рассматривались.

Для выборки подходящих по теме обзора статей потенциально схожие исследования идентифицировались по результатам обзора заголовков и тезисов статей. Затем были получены и изучены полнотекстовые статьи с учетом заранее указанных критериев включения (выбор антимикробной терапии, сравнение между различными антибиотиками и/или классами антибиотиков и/или сравнение с плацебо, использование препаратов, эффективность препаратов, безопасность и потенциальный вред препарата, резистентность к препарату) и критериев исключения (только бактериальный сепсис, публикации клинических случаев не рассматривались). Грибковый и вирусный сепсис не рассматривался, хотя инвазивный кандидоз является ведущей причиной позднего неонатального сепсиса.

Также изучена Кохрейновская база данных с использованием ключевых слов «сепсис» И «антибиотик». Продолжающиеся клинические исследования по режимам использования антибиотиков при сепсисе у детей, зарегистрированные на ClinTrialsGov также были исследованы с использованием ключевых слов «сепсис» И «антибиотик» и «ребенок (от рождения до 17 лет)».

3. РЕЗУЛЬТАТЫ.

3.1. Выводы результатов обзора.

Идеальный выбор эмпирических антибактериальных агентов при сепсисе подразумевает подавление наиболее частых патогенов без оказания необоснованного селекционного давления на антибиотикорезистентность [19]. Также выбор должен учитывать возможность применения в условиях с ограниченными ресурсами.

3.1.1. Доказательства по рекомендуемым в настоящее время пенициллину, гентамицину и цефтриаксону.

Пенициллин и гентамицин.

Рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), проведенное в трех малообеспеченных общинах из Пакистана, оценило показатели неудач у 3 клинических схем назначения антибиотиков у младенцев раннего возраста с



клиническими признаками вероятной тяжелой бактериальной инфекции (≤ 59 дней, $n = 434$), чьи семьи отказались от направления в стационар [20]. Младенцы были распределены случайным образом для назначения: (1) новокаин-пенициллина и гентамицина, контрольная группа, (2) цефтриаксона или (3) перорального триметоприма-сульфаметоксазола и гентамицина в течение 7 дней. Результаты показали, что эффективность комбинации новокаин-бензилпенициллина и гентамицина была намного выше, чем у триметоприма/сульфаметоксазола и гентамицина (частота неэффективности терапии была значительно выше при применении триметоприма/сульфаметоксазола-гентамицина по сравнению с пенициллин-гентамицином [относительный риск 2,03, 95% доверительный интервал: 1.09 - 3.79]). Различия не были достоверными в сравнении цефтриаксона и пенициллина-гентамицина (относительный риск 1,69, 95% доверительный интервал 0,89-3,23).

Исследование SATT (Simplified Antibiotic Therapy for Sepsis in Young Infants – упрощенная антибактериальная терапия сепсиса у младенцев) из Бангладеш было крупным РКИ, проведенным в 5 центрах (4 городских больницы и одна городская область) в Бангладеш, куда были включены младенцы раннего возраста (≤ 59 дней, $n = 2490$), направление которых в стационар было невозможно. Оно сравнивало стандартную терапию инъекционного новокаин-бензилпенициллина и гентамицина в течение 7 дней (группа А) с 2 альтернативными режимами: (i) инъекционный гентамицин и пероральный амоксициллин в течение 7 дней (группа В), (ii) внутримышечный бензилпенициллин и гентамицин в течение 2 дней, затем пероральный амоксициллин в течение 5 дней (группа С) [21]. Результаты показали, что 2 альтернативных режима были такими же эффективными, как и стандартный режим, в случаях отказа от госпитализации. В группе А у 78 (10%) детей терапия была неуспешна по сравнению с 65 (8%) детьми в группе В и 64 (8%) младенцами в группе С. Разница в рисках между группами С и А составляла - 1,5% (95% CI -4,3 до 1,3), а разность рисков между группами В и А составляла - 1,7% (от -4,5 до 1,1). Нефатальные тяжелые побочные явления были редкими. Три младенца в группе А, два ребенка в группе В и три младенца в группе С имели тяжелую диарею.



Одно из двух больших РКИ от группы AFRINEST сравнивало пероральный амоксициллин с инъекционным новокаин-бензилпенициллином и гентамицином в 5 африканских центрах у детей раннего возраста (≤ 59 дней, $n = 2333$) с одышкой как одним признаком заболевания ВСБИ, при невозможности госпитализации. В группе новокаин-бензилпенициллина-гентамицина 234 ребенка (22%) имели неудачу в терапии по сравнению с 221 (19%) новорожденными в группе орального амоксициллина (относительный риск - 2,6%, 95% ДИ -6,0 до 0,8). Результаты были интерпретированы как указание на то, что младенцев младших возрастных групп с одышкой можно эффективно лечить оральным амоксициллином в амбулаторных условиях, когда направление в стационар невозможно [22].

Второе крупное РКИ из группы AFRINEST, проведенный в одних и тех же странах, сравнивал текущую эталонную терапию ВСБИ, состоящую из инъекционного новокаин-бензилпенициллина и гентамицина в течение 7 дней (группа А), с упрощенным режимом у младенцев раннего возраста (≤ 59 дней, $n = 3564$), когда госпитализация была невозможна. Упрощенные схемы лечения были следующими: (i) инъекционный гентамицин и пероральный амоксициллин в течение 7 дней (группа В), (ii) инъекционный новокаин-бензилпенициллин и гентамицин в течение 2 дней, затем пероральный амоксициллин в течение 5 дней (группа С), (iii) или инъекционный гентамицин в течение 2 дней и пероральный амоксициллин в течение 7 дней (группа D) [23]. Шестьдесят семь (8%) детей имели неудачу лечения в группе А по сравнению с 51 (6%) новорожденными в группе В (относительный риск -1,9%, 95% ДИ -4,4 до 0,1), 65 (8%) в группе С (-0,6 %, От -3,1 до 2,0) и 46 (5%) в группе D (-2,7%, от -5,1 до 0,3). Результаты показывают, что три упрощенных режима были сопоставимо эффективными, с инъекционным новокаин-бензилпенициллином и гентамицином в течение 7 дней в амбулаторных условиях у грудных детей с клиническими признаками тяжелой инфекции, без признаков критического состояния, когда лица, оказывающие помощь не имели возможности для направления детей на госпитализацию.

В этих 4 исследованиях уровень эквивалентности результатов был предопределен до 5%. При применении бензилпенициллина и гентамицина значительная часть бактериемии не покрывается в слабо- и среднеразвитых



странах на основании данных *in vitro* (43% у новорожденных и у 37% более старших детей 1-12 месяцев) [9]. В целом, смертность была низкой в исследованиях SATT из Бангладеш и AFRINEST: по 2% в каждой группе, включая сравнительное применение инъекционного новокаин-бензилпенициллина и гентамицина в течение 7 дней и 2 альтернативных режимов [21], <1% в каждой группе, в сравнении амоксициллина с бензилпенициллином и гентамицином [22] и $\leq 2\%$ в каждой группе, в сравнении стандартной терапии инъекционным новокаин-бензилпенициллином и гентамицином в течение 7 дней с тремя упрощенными схемами дозирования [23].

Одно ретроспективное исследование у госпитализированных новорожденных и детей (≤ 59 месяцев, $n = 183$) из Бангладеш исследовало инъекционное введение ампициллина и гентамицина в качестве первой линии для лечения сепсиса [24]. Большинство пациентов ($n = 181$) получали ампициллин и гентамицин в качестве комбинации первой линии, тогда как 2 пациента получали цефтриаксон и гентамицин в качестве комбинации первой линии; 7 пациентов умерли, получив ампициллин и гентамицин, и ни один из них не умер среди 2 пациентов, получавших цефтриаксон и гентамицин. Для сравнения этих двух групп предлагается p -значение = 1 на основе 2 пациентов. Более того, статистические методы, используемые для анализа, были недостаточно детализированы. Кроме того, никаких четких результатов не было. Тем не менее, авторы пришли к выводу, что комбинация ампициллина и гентамицина эффективна, поскольку антибиотики первой линии для лечения сепсиса у детей даже вне неонатального возраста эффективны.

Еще одно одноцентровое проспективное исследование, включающее индийских госпитализированных новорожденных (≤ 59 месяцев, $n = 90$), сравнило два эмпирических режима: комбинацию клоксациллина и амикацина ($n = 40$) по сравнению с цефотаксимом в комбинации с гентамицином ($n = 50$) в течение не менее 10 дней в случаях позднего начала сепсиса [25]. Отчет о результатах неясен и не рассматривает заявленный первичный результат. Вместо сравнения двух схем авторы сосредоточились на сравнении смертности младенцев с низким весом при рождении с весом $> 2,5$ кг. Проведен комментарий о наблюдаемой повышенной смертности в группе, получавшей цефотаксим и



гентамицин (10 смертей) по сравнению с группой, получавшей клоксациллин и амикацин (3 смерти), но он не достиг статистической значимости (при этом не было предоставлено р-значение). Авторы пришли к выводу, что не было существенной разницы между двумя режимами антибактериальной терапии в отношении отрицательных результатов лечения (смерть до выписки из стационара и осложнения, включая шок, ДВС, ацидоз, почечную недостаточность и повторную госпитализацию в течение 2 недель после выписки), однако результаты не приводятся для разных состояний.

Все другие исследования, полученные за последние 5 лет, сравнивали влияние различных режимов антибиотиков и путей введения на исход, были выполнены у госпитализированных пациентов в высокоразвитых странах, главным образом в Северной Америке. Из-за значительных различий в спектре патогенов, резистентности, а также уровней и типов основных заболеваний маловероятно, что результаты этих исследований могут быть напрямую перенесены на использование в слабо- и среднеразвитых странах.

Ретроспективное исследование (новорожденные при рождении с массой тела ≤ 1500 г, $n = 714$) сравнило комбинацию ампициллина и гентамицина (историческая когорта) с пиперациллином/тазобактамом до и после изменения практики при подозреваемом раннем неонатальном сепсисе [26]. Они обнаружили значительное снижение частоты НЭК при лечении пиперациллином / тазобактамом по сравнению с комбинацией ампициллина и гентамицина как в несопоставленном, так и в сопоставленном анализе. В эпоху ампициллина и гентамицина было больше поздних инфекций, чем при использовании пиперациллина/тазобактама, но эта разница не достигла статистической значимости после коррекции Бонферрони (из-за множественного тестирования различных переменных, не упомянутых здесь).

Проспективное обсервационное исследование, которое включало новорожденных и детей младшего возраста ($n = 265$; ≤ 59 дней), сравнивало эмпирическую антибактериальную терапию ампициллином и гентамицином с монотерапией цефалоспорином третьего поколения и цефалоспорином третьего поколения в комбинации с ампициллином в случае тяжелой бактериальной инфекции, подтвержденной положительной гемокультурой (менингит, бактериемия, инфекции мочевыводящих путей) [27]. В случае отсутствия



менингита, ампициллин/гентамицин и режим, базирующийся на цефалоспорине третьего поколения, демонстрировали сопоставимую эффективность эмпирической терапии, составившую у младенцев 96% и 97% соответственно ($p=0,78$).

Монотерапия цефалоспорином третьего поколения в сравнении с комбинацией с иным антибиотиком.

Данные чувствительности *in vitro* свидетельствуют о том, что цефалоспорины третьего поколения не более эффективны при лечении сепсиса, чем рекомендуемые в настоящее время антибиотики, бензилпенициллин и гентамицин [9].

Антибиотики широкого спектра действия связаны с повышенным риском инвазивного кандидоза и смерти, а длительная продолжительность антибиотикотерапии связана с повышенным риском некротизирующего энтероколита (НЭК), смерти и позднего сепсиса [28, 29]. Вирулентные патогены позднего сепсиса, такие как *Enterobacteriaceae*, отличные от *E. coli*, часто нечувствительны к цефотаксиму, а также цефотаксим не эффективен против других распространенных патогенов, включая *Pseudomonas spp*, *Enterococcus spp*, *Acinetobacter spp* и *Listeria monocytogenes* [28].

Озабоченность вызывает цефтриаксон у новорожденных из-за потенциальной токсичности, хотя цефтриаксон используется (и лицензируется для использования) у этой возрастной группы в некоторых случаях [30]. Теоретически, высокое связывание с белками может вытеснять билирубин из связи с альбумином, вызывая прогрессирование гипербилирубинемии. Одновременное введение кальцийсодержащих растворов может приводить к образованию нерастворимых осадков (цефтриаксон-кальциевых солей), что приводит к сердечно-сосудистым и дыхательным осложнениям. Таким образом, одновременное введение внутривенного цефтриаксона и растворов, содержащих кальций, не рекомендуется, необходимы дальнейшие исследования для получения более убедительных доказательств [29, 31].

Комбинированная терапия использовалась исторически как для увеличения спектра действия, так и для потенциального усиления клинического эффекта. Хотя исследования, как правило, показывают, что нет никакой разницы в



клинических результатах или смертности между моно- и комбинированной терапией, зафиксирована повышенная токсичность при комбинированной терапии.

За последние 5 лет мы обнаружили четыре исследования, сравнивающих бета-лактамную монотерапию против бета-лактама в сочетании с аминогликозидом у педиатрических пациентов [27, 32-34]. Все исследования проводились у госпитализированных пациентов в США.

В ретроспективных исследованиях Berkowitz et al. [32] (n = 203) и Tama [34] (n = 879) не было различий в 30-дневной летальности между бета-лактамной монотерапией и комбинированной терапией аминогликозидом и бета-лактамом грамотрицательных инфекций у детей. Комбинированная терапия, состоящая из бета-лактамного антибиотика и аминогликозида, не превосходила монотерапию только бета-лактамным агентом для борьбы с бактериемией, вызванной *Enterobacteriaceae*, у детей. Но у пациентов, получавших комбинированную терапию, было примерно вдвое больше шансов нефротоксичности по сравнению с теми, кто получал монотерапию (относительный риск 2,15, 95% ДИ 2,09-2,21) [34].

В исследовании, в котором участвовали новорожденные и дети младшего возраста (n = 265; ≤ 59 дней), цефалоспорины третьего поколения в сочетании с ампициллином были эффективны для 98,5% младенцев и излишне широки для 83,8% [27]. Монотерапия цефалоспорином третьего поколения была менее эффективной, чем любая комбинация (P <0,001), и эта разница была обусловлена выделением 20 изолятов *Enterococcus faecalis* (7,5% идентифицированных патогенов), которые имеют природную устойчивость к цефалоспорином.

В ретроспективном исследовании, в котором дети, получающие эмпирическую комбинированную терапию, были сопоставлены в соотношении 1: 1 с детьми, получающими эмпирическую монотерапию [33], десятидневная летальность была одинаковой у детей (n = 452; > 2 месяца - 14 лет), получавших эмпирическую комбинированную терапию по сравнению с эмпирической монотерапией (относительный риск 0,84, 95% ДИ 0,28-1,71). Преимущество в выживаемости было продемонстрировано при назначении эмпирической комбинированной терапии у детей, выделяющих культуры полирезистентных



граммотрицательных организмов ($n = 46$) из кровотока (относительный риск 0,70, 95% ДИ 0,51-0,84).

Систематический обзор, проведенный в 2013 году, оценил монотерапию бета-лактамами антибиотиками в сравнении с комбинированной терапией (бета-лактамы + аминогликозиды) у пациентов с сепсисом. Обзор охватил 69 рандомизированных и квазирандомизированных исследований, но только четыре из них включали детей. В исследованиях, сравнивающих один и тот же бета-лактамы, не было различий между группами исследования в отношении смертности от всех причин (RR 0,97, 95% ДИ от 0,73 до 1,30) и клинической неэффективности (RR 1,11, 95% ДИ от 1,95 до 1,29). В исследованиях, сравнивающих различные бета-лактамы, наблюдалась тенденция к преимуществу монотерапии в отношении смертности от всех причин (RR 0,85, 95% ДИ от 1,61 до 1,01) и значительное преимущество в плане клинической неэффективности (RR 0,75, 95% ДИ от 0,67 до 0,84), но включенные исследования, как правило, классифицировались как низкокачественные. Не было выявлено значительных различий в анализах, оценивающих включенных пациентов с граммотрицательной инфекцией. Нефротоксичность была значительно реже при монотерапии бета-лактамами (RR 0,30, 95% ДИ от 0,23 до 0,39) [35].

3.1.2. Данные о резистентности к противомикробным препаратам

В Азии, Латинской Америке и Африке доступны только очень ограниченные достоверные данные о резистентности к антимикробным препаратам. Из существующих обобщенных данных видно, что значительная устойчивость к антибиотикам наблюдается ко многим часто используемым антибиотикам с вариациями как между, так и внутри стран с низким и средним уровнем дохода на душу населения (LMIC) [10, 36].

Согласно систематическому обзору и мета-анализу *Downie et al.*, в случае внебольничной неонатальной бактериемии, резистентность или пониженная восприимчивость к комбинации пенициллина и гентамицина и цефалоспоринов третьего поколения наблюдается более чем в 40% случаев. Среди обследованных младенцев в возрасте 1-12 месяцев с внебольничной бактериемией, резистентность или пониженная восприимчивость к комбинации



пенициллина и гентамицина и цефалоспоринов третьего поколения наблюдается более чем в 35% случаев. Среди новорожденных пробелы в покрытии патогенов антибиотиками при использовании бензилпенициллина/ампициллина, либо гентамицина или цефалоспоринов третьего поколения были отмечены главным образом при инфекциях, вызванных кишечными грамотрицательными микроорганизмами, особенно *Klebsiella spp.* [9].

Аналогичные результаты были получены в 2015 году в ходе систематического обзора исследований, в которых оценивалась частота развития антимикробной резистентности при грамотрицательных инфекциях кровотока у детей в странах с низким или средним уровнем дохода на душу населения (LMIC) [11]. Грамотрицательные бактерии составляли 67% всех эпизодов среди исследований, включенных в этот обзор. Преобладание *Klebsiella spp.* с резистентностью к гентамицину была распространена в Азии (69%, IQR (межквартильный размах) 19-95%) и Африке (54%, IQR 0-68%). Общая частота резистентности грамотрицательных микроорганизмов к цефалоспорином третьего поколения составила в Азии: (84% IQR 45-95%), в Африке: (50%: IQR 0-87%).

Все обзоры, опубликованные до сих пор, отмечают очень низкое количество исследований с адекватными данными. В частности, многие из включенных исследований имели высокий риск предвзятости с существенной неопределенностью относительно представленных репрезентативных данных в каждой стране. Есть опасения, что опубликованные данные преимущественно включают результаты из более крупных третичных неонатальных центров, многие из которых могут иметь более высокую частоту резистентности вследствие вспышек нозокомиальной инфекции. Кроме того, практически не сообщается о клинических исходах (сведения, подтвержденные в этом обзоре), в частности, связанных с основным заболеванием, фенотипом патогена, эмпирическим антибиотиком и клиническим исходом. Это накладывает серьезные ограничения на выбор эмпирических схем на основе их клинического воздействия.



3.1.3. Доказательства в пользу альтернативного режима

Одно РКИ, проведенное в Индии, сравнивало монотерапию амикацином с монотерапией пиперациллином/тазобактамом как варианта эмпирического лечения вероятного раннего неонатального сепсиса ($n = 187$) [37]. В этом центре назначение амикацина было стандартным режимом антибиотикотерапии, так как опубликованная ранее частота резистентности варьировала от 86 до 89% для ампициллина, гентамицина и цефотаксима. Частота неэффективности лечения с использованием амикацина или пиперациллин/тазобактама была очень низкой ($n=3$ и $n=2$ соответственно, $p=0,44$). Не было отмечено никакого повышенного риска или значимой разницы в распространенности вторичной инфекции в течение 7 дней после прекращения исследования антибиотика, и никакой разницы в распространенности грибкового сепсиса и различий в смертности от всех причин на 7-й и 28-й день между двумя исследовательскими группами ($p > 0,4$). Только пять культур крови были положительными.

В одном ретроспективном одноцентровом исследовании новорожденных (возраст 5-37 дней, $n=10$) с персистирующей коагулазо-негативной стафилококковой (CoNS) бактериемией в случаях позднего сепсиса (LOS) было исследовано добавление рифампицина к ванкомицину для купирования инфекции [38]. Персистирование bacteriemia до начала введения рифампицина сохранялось в среднем 9 (диапазон 6-19) дней. Бактериemia была разрешена во всех случаях после назначения ванкомицин+рифампицин без серьезных побочных эффектов. У всех пациентов культуры крови, взятые между 24 и 72 ч после начала введения рифампицина стали отрицательными. Серьезных побочных эффектов не наблюдалось.

3.1.4. Альтернативные и новые препараты, не включенные в клинические испытания

Альтернативные варианты лечения (такие как фторхинолоны и карбапенемы) ограничены, дороги и могут быть неприемлемыми для сообщества [3, 9]. Кроме того, большинство возможных альтернативных вариантов противомикробных препаратов не изучались у новорожденных и детей. Даже у взрослых данные довольно неопределенные, чтобы давать какие-либо рекомендации в настоящее



время. Ниже мы перечисляем различные противомикробные препараты, которые в настоящее время доступны на рынке для потенциального обсуждения в качестве альтернативной терапии для дальнейших исследований [19, 39-44].

Фторхинолоны могут быть вариантом лечения сепсиса или тяжелой инфекции с развитием множественной лекарственной резистентности в качестве второй линии. Данные по безопасности в педиатрии обнадеживают, хотя продолжаются дебаты относительно потенциальной токсичности, влияющей на развитие суставного хряща. Из β -лактамов, **карбапенемы (меропенем, имипенем/циластатин)** обладают самым широким спектром активности *in vitro* против грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL), продуцируемые *Enterobacteriaceae*. Они считаются последним спасительным средством. **Пиперациллин/тазобактам** представляет собой комбинацию ингибитора бета-лактамов/бета-лактамаз широкого спектра действия, активную против большинства грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий, включая многие микроорганизмы, продуцирующие бета-лактамазы. Поскольку было высказано предположение, что широкое использование может сыграть определенную роль в появлении мультирезистентных *Enterobacteriaceae*, широкое применение этих антибиотиков в качестве первой линии может быть нежелательным.

Рифампицин обычно не используется при сепсисе и подвержен риску ряда клинически значимых взаимодействий между лекарственными средствами (сильный индуктор CYP3A4, CYP 2C9, CYP 2C8, CYP 2C19).

Среди последних антибиотиков, все еще находящихся под патентом, **цефтаролин фосамил** представляет собой новый парентеральный цефалоспориновый антибиотик широкого спектра действия (пятое поколение) с активностью против многих бактерий, включая *Streptococcus pneumoniae* (включая как штаммы резистентные к пенициллину, так и штаммы с множественной лекарственной устойчивостью) и *Staphylococcus aureus*, включая MRSA. Данные о неонатальной и педиатрической фармакокинетике и безопасности пока недоступны. **Тигециклин** - новый антимикробный препарат группы глициклинов, который активен против многих грамположительных



бактерий, включая MRSA, VRE, а также грамотрицательных бактерий, трудно поддающихся терапии. Это хороший кандидат для лечения инфекций, вызванных мультирезистентной флорой. Ни одно исследование не сообщило об использовании тигециклина у детей в возрасте до 8 лет. Наблюдалась более высокая общая смертность у пациентов, получавших тигециклин, по сравнению с препаратами сравнения, которые достигали более высоких концентраций в легких и в кровотоке. Предлагается ограничить его использование ситуациями, когда нет приемлемых альтернатив.

Возникновение множественной устойчивости грамотрицательных бактерий к антимикробным препаратам (особенно развитие резистентности к карбапенемам), привело к ренессансу старых антибиотиков, использование которых было ограничено вплоть до последнего десятилетия, таких как **колистин и полимиксин В**. Использование этих препаратов ограничено (нефротоксичность, нейротоксичность, повышение Na, K, Mg) и быстрое развитие антимикробной резистентности.

Фосфомицин также является старым препаратом, активным против бактерий с множественной лекарственной устойчивостью. Он обладает превосходной бактерицидной активностью *in vitro* против MRSA, MRSE, устойчивых к пенициллину *S. pneumoniae*, VRE, ESBL-продуцирующих грамотрицательных патогенов и большинства штаммов *P. aeruginosa*.

3.2. Резюме международных рекомендаций

Были рассмотрены пять международных рекомендаций *The Surviving Sepsis Campaign*, одобренные Американским обществом инфекционных заболеваний (IDSA) [45], рекомендации Национального института здравоохранения и медицины (NICE) [46, 47], рекомендации Американской академией педиатрии (AAP) [48-50], клинические доказательства Британского медицинского журнала (BMJ) [51] и рекомендации Британского национального формуляра для детей (BNFc) [52]. Резюме этих рекомендаций приведены в **таблице 3**.

Большинство рекомендаций при выборе схем эмпирической антибактериальной терапии предлагают полагаться на данные о резистентности локально распространенных патогенов на институциональном уровне. Они рекомендуют



индивидуализировать эмпирические схемы антимикробной терапии в соответствии с местными протоколами и локальной чувствительностью к возбудителям. Существует мало деталей о том, как такие данные должны использоваться для выбора схем лечения.

Для раннего неонатального сепсиса (EONS) большинство рекомендаций соответствуют рекомендациям ВОЗ: NICE, AAP, BMJ и BNFc в качестве эмпирической антибактериальной терапии рекомендуют использовать бензилпенициллин или ампициллин в сочетании с гентамицином, а в качестве альтернативы - цефалоспорины третьего поколения. Следует отметить, что в рекомендациях часто указывается, что целью являются наиболее распространенные патогены, встречающиеся при EONS, такие как, *Streptococcus group B* (GBS) и *E. coli* в странах с высоким уровнем дохода (НІС). Значительная вариабельность отмечена при предлагаемом эмпирическом лечении позднего неонатального сепсиса (LONS).

Таблица 3.

Текущие международные рекомендации по эмпирическому лечению подозреваемого сепсиса или инфекции крови

Гайдлайн	Последнее обновление	Рекомендации
<i>The Surviving Sepsis Campaign, одобренный IDSA</i>	2012	<ul style="list-style-type: none">• Введение эффективных внутривенных противомикробных препаратов в течение первого часа распознавания септического шока (класс 1B) и тяжелого сепсиса без септического шока (класс 1C) в качестве целевой терапии.• Первоначальная эмпирическая антимикробная терапия одним или несколькими препаратами, которые обладают активностью против всех вероятных возбудителей (бактериальных и/или грибковых или вирусных) и которые в адекватных концентрациях накапливаются в тканях, предположительно являющихся источником сепсиса (класс 1B).• Комбинированная эмпирическая терапия



		<p>для пациентов с нейтропенией с тяжелым сепсисом (класс 2B) и для пациентов с бактериальными патогенами, трудно поддающихся терапии с множественной лекарственной устойчивостью, такими как <i>Acinetobacter</i> и <i>Pseudomonas spp.</i> (класс 2B). Для пациентов с тяжелыми инфекциями, связанными с респираторной недостаточностью и септическим шоком, комбинированная терапия бета-лактамами расширенного спектра и либо аминогликозидами, либо фторхинолонами при бактериемии <i>P. aeruginosa</i> (класс 2B). Комбинация бета-лактамов и макролидов для пациентов с септическим шоком при бактериемии <i>Streptococcus pneumoniae</i> (класс 2B).</p> <ul style="list-style-type: none">• Эмпирическую комбинированную терапию нельзя назначать более чем на 3-5 дней (класс 2B).• Продолжительность терапии обычно составляет 7-10 дней; более длительные курсы могут быть уместны у пациентов с медленным клиническим ответом, не купируемыми очагами инфекции, при бактериемии <i>S. aureus</i>; при некоторых грибковых и вирусных инфекциях или иммунологической недостаточности, включая нейтропению (класс 2C). <p><u>Специальное педиатрическое соображение:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Выбор эмпирического лекарственного средства должен быть изменен в зависимости от эпидемической и эндемической ситуации (класс 1D).• Клиндамицин и антитоксигенная терапия при синдроме токсического шока с рефрактерной гипотензией (класс 2D).• <i>Clostridium difficile colitis</i> следует лечить энтеральными антибиотиками, если они переносятся. Оральный ванкомицин является предпочтительным при тяжелом заболевании (класс 1A)
NICE	2016	• Новорожденные, с подозрением на сепсис



		<p>в стационаре, в первые 72 часа: бензилпенициллин в/в 25 мг/кг два раза в день (до 3 раз в день при клинической настороженности) и гентамицин (начальная доза 5 мг/кг каждые 36 часов). Антибиотики не менее 7-дней внутривенно при сильном подозрении на сепсис или при положительной культуре крови</p> <ul style="list-style-type: none">• Новорожденные, внебольничный сепсис: >40 недель скорректированный гестационный возраст: цефтриаксон 50 мг/кг, если не проводится внутривенная инфузия кальция в это время. ≤40 недель скорректированный гестационный возраст или внутривенное введение кальция: цефотаксим 50 мг/кг каждые 6-12 часов, в зависимости от возраста новорожденного.• До 17 лет, внебольничный сепсис: цефтриаксон 80 мг/кг один раз в день с максимальной дозой 4 г в день в любом возрасте.• До 17 лет, внутрибольничный сепсис или для пациентов, которые, как известно, были ранее инфицированы или колонизированы устойчивыми к цефтриаксону бактериями: выбор антибиотика согласно локального протокола антибактериальной терапии.• Для детей младше 3 месяцев добавьте дополнительный антибиотик против листерии (например, ампициллин или амоксициллин).
AAP	2012, 2015	<ul style="list-style-type: none">• Ранний сепсис: Антимикробные препараты широкого спектра действия (ампициллин 150 мг/кг внутривенно каждые 12 часов и аминогликозид (обычно гентамицин 4 мг/кг в/в каждые 24 часа)). Как только патоген идентифицирован, антимикробная терапия должна быть сужена (если не требуется синергизм). Цефалоспорины третьего поколения (например, цефотаксим) представляют



		<p>собой разумную альтернативу аминогликозидам. В течение 10 дней</p> <p><u>Примечания:</u> Антимикробная терапия должна быть прекращена в течение 48 часов в клинических ситуациях, когда вероятность сепсиса низкая (спорная).</p> <p>Риск резистентности к цефотаксиму. Из-за хорошего проникновения через гематоэнцефалический барьер, предлагается ограничить назначение цефотаксима младенцами с менингитом с грамотрицательной флорой.</p> <p>Для охвата стрептококков группы В (GBS) и <i>Escherichia Coli</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Поздний внебольничный сепсис: ампициллин 75 мг/кг в/в каждые 6 часов и гентамицин 4 мг/кг в/в каждые 24 часа,• Поздний внутрибольничный сепсис: ванкомицин: от 10 до 20 мг/кг каждые 12-48 часов в зависимости от креатинина сыворотки крови и гентамицин 4 мг/кг в/в каждые 24 часа.
BMJ Clinical Evidence	2016	<p>Лечение следует начинать антибиотиками широкого спектра действия для покрытия распространенных микроорганизмов для каждой возрастной группы и географического района. После выявления патогена необходимо назначить соответствующий антибиотик с узким спектром антимикробного действия</p> <ul style="list-style-type: none">• Ранний сепсис: приведено в качестве примера: бензилпенициллин плюс гентамицин (из рекомендаций NICE) ИЛИ ампициллин плюс гентамицин или цефотаксим <p><u>Примечание:</u> для охвата стрептококков группы В (GBS) и грамотрицательной патогенной флоры.</p> <ul style="list-style-type: none">• Поздний сепсис: (селективная терапия по выбору эмпирического режима):



		<p>приведено в качестве примера: ампициллин плюс гентамицин ИЛИ цефотаксим, ИЛИ ванкомицин плюс гентамицин ИЛИ цефотаксим.</p> <p>Цефтазидим или пиперациллин/тазобактам могут быть добавлены к эмпирическому режиму, если подозревается <i>Pseudomonas</i>.</p> <p>Метронидазол или клиндамицин могут быть добавлены к эмпирическому режиму для покрытия анаэробов/некротического энтероколита.</p> <ul style="list-style-type: none">• Младенцы и новорожденные с внебольничной инфекцией: Цефалоспорин третьего поколения (например, цефотаксим, цефтриаксон)• Младенцы и новорожденные с внутрибольничной инфекцией: Пенициллин расширенного спектра (например, пиперациллин/тазобактам) или карбапенем (например, меропенем). <p>Дополнительное расширение antimicrobial coverage (например, добавление гентамицина, ципрофлоксацина или ванкомицина) можно рассматривать в зависимости от конкретной клинической ситуации.</p> <p>Клиндамицин следует использовать при развитии токсин-индуцированного шокового синдрома с рефрактерной гипотензией.</p>
BNFc	2015	<ul style="list-style-type: none">• Сепсис у новорожденных ≤ 72 часов: Бензилпенициллин натрия, 50 мг/кг у новорожденных в возрасте менее 7 дней каждые 12 часов, у новорожденных в возрасте 7-28 дней каждые 8 часов <p>А ТАКЖЕ</p> <p>Гентамицин 5 мг/кг у новорожденных в возрасте до 6 дней каждые 36 часов, у новорожденных в возрасте 7-28 дней: каждые 24 часа</p> <p>Если предполагается наличие грамтрицательной септицемии: добавить цефотаксим в/м или в/в 25 мг/кг у</p>



		<p>новорожденных в возрасте менее 7 дней каждые 12 часов, у новорожденных в возрасте 7-21 дней каждые 8 часов, у новорожденных в возрасте 21-28 дней каждые 6-8 часов; доза удваивается при тяжелой инфекции и менингите</p> <p>И отменить введение бензилпенициллин натрия, если подтверждена грамположительная инфекция.</p> <ul style="list-style-type: none">• Сепсис у новорожденных >72 часов: Флуклоксациллин пер ос, 25 мг/кг у новорожденных в возрасте до 6 дней два раза в день, у новорожденных в возрасте 7-20 дней 3 раза в день, у новорожденных в возрасте 21-28 дней 4 раза в день; в/венно 25 мг/кг у новорожденных в возрасте менее 6 дней каждые 12 часов, у новорожденных в возрасте 7-20 дней каждые 8 часов, у новорожденных в возрасте 21-28 дней каждые 6 часов; может быть удвоена при тяжелой инфекции <p>А ТАКЖЕ</p> <p>Гентамицин (см. выше)</p> <p>ИЛИ Амоксициллин в/в 50 мг/кг у новорожденных в возрасте менее 7 дней каждые 12 часов, у новорожденных в возрасте 7-28 дней: каждые 8 часов,</p> <p>ИЛИ Ампициллин в/в 50 мг/кг у новорожденных в возрасте до 6 дней: каждые 12 часов, у новорожденных в возрасте 7-20 дней: каждые 8 часов, у новорожденных в возрасте 21 - 28 дней: каждые 6 часов</p> <p>А ТАКЖЕ</p> <p>Цефотаксим (см. выше)</p> <p>В течение 7 дней</p> <ul style="list-style-type: none">• Ребенок в возрасте 1 месяц - 18 лет, внебольничный сепсис: Аминогликозид, например, гентамицин 7 мг/кг, с последующей коррекцией дозировки в соответствии с сывороточной концентрацией гентамицина или режим многократного введения
--	--	---



		<p>суточной дозы у детей в возрасте 1 месяц-12 лет: 2,5 мг/кг каждые 8 часов, у детей в возрасте 12-18 лет: 2 мг/кг каждые 8 часов</p> <p>А ТАКЖЕ</p> <p>Амоксициллин 50 мг/кг каждые 4-6 часов (не более 2 г каждые 4 часа)</p> <p>ИЛИ Ампициллин 50 мг/кг каждые 4-6 часов (макс. доза 2 г каждые 4 часа)</p> <p>ИЛИ только цефотаксим по 50 мг/кг каждые 8-12 часов; уменьшение интервала введения до 6 часов при очень тяжелых инфекциях и менингите (максимум 12 г в день)</p> <p>ИЛИ цефтриаксон в/мыш или в/в 1 г ежедневно, увеличение до 2 - 4 г в день при тяжелых инфекциях.</p> <p>5-дневный курс терапии</p> <p>Дети в возрасте 1 месяца – 18 лет, внутрибольничный сепсис:</p> <p>Антисинегнойные бета-лактамы широкого спектра: Пиперациллин-тазобактам 90 мг/кг (макс. 4.5 г) каждые 6 часов ИЛИ Тикарциллин/клавулоновая кислота, детям весом менее 40 кг: 80 мг/кг каждые 8 часов (при необходимости доза может быть увеличена до 80 мг/кг каждые 6 часов, увеличение кратности назначений показано при тяжёлых инфекциях). Детям весом ≥ 40 кг: 3.2 г каждые 6-8 часов (при необходимости доза может быть увеличена до 3.2 г каждые 4 часа, увеличение кратности назначений показано при тяжёлых инфекциях)</p> <p>ИЛИ Импинем/циластатин, детям в возрасте 1 – 2 месяцев в/в 20 мг/кг каждые 6 часов, детям в возрасте 3 месяцев – 17 лет в/в 15 мг/кг каждые 6 часов (макс. разовая доза 500 мг) (при жизнеугрожающих инфекциях: 25 мг/кг каждые 6 часов, макс. разовая доза 1 г)</p> <p>ИЛИ Меропенем, детям в возрасте 1 месяца – 11 лет (масса тела $50 \geq$ кг): 2 г каждые 8</p>
--	--	--



		<p>часов, детям в возрасте 12 – 17 лет 2 г каждые 8 часов. Если подозреваются синегнойная палочка или резистентные микроорганизмы: ДОБАВИТЬ Аминогликозиды (дозировку смотри выше)</p> <p>Если подозревается MRSA: ДОБАВИТЬ Ванкомицин ИЛИ Тейкопланин (дозировку смотри выше)</p> <p>Если подозревается анаэробная инфекция, ДОБАВИТЬ Метронидазол (смотри дозировку выше) к Цефалоспоринолу широкого спектра (дозировки для цефотаксима и цефтриаксона смотри выше)</p>
--	--	---

4. ДАННЫЕ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ

Таблица 4.

Резюме данных по безопасному эмпирическому применению антибиотиков, используемых для лечения PSBI [31, 53-60]

Антибиотик	Побочные эффекты Противопоказания	Существенные взаимодействия
Аминогликозид: Гентамицин	<ul style="list-style-type: none"> • Реакции гиперчувствительности • Нефротоксичность: чаще преходящая • Ототоксичность: может быть необратимой. Развивается пропорционально действующей дозе. Степень аминогликозид-связанной ототоксичности можно объяснить в том числе мутацией митохондриальной ДНК 155A>G. Атрибутивный риск, связанный с данной конкретной мутацией ещё до конца не уточнён, и что немаловажно – другие мутации митохондриальной ДНК могут внести свой вклад 	<p>Совместного применения вместе с:</p> <ul style="list-style-type: none"> – петлевыми диуретиками (например, фуросемидом) – нефротоксическими лекарственными средствами (например, индометацином, нестероидными противовоспалительными веществами, ванкомицином, колистином, циклоспорином, другими аминогликозидами) – ототоксичными лекарствами (например, цисплатин, фуросемид) <p>следует избегать в тех случаях, где это клинически</p>



	<p>В развитие глухоты, возникающей после терапии аминогликозидами.</p> <ul style="list-style-type: none">• Риск токсического воздействия увеличивается при недоношенности, низком весе при рождении и желтухе новорождённых.• Аминогликозиды могут усиливать эффекты мышечных релаксантов и антихолинэстеразных препаратов, а также потенциально способны вызывать обратимый, зависящий от дозы синдром схожий с миастеническим. Другие возможные побочные эффекты включают в себя спровоцированные лекарством реакции гиперчувствительности, гипوماгниемию и энцефалопатию (очень редко).• Редкие противопоказания: миастения (аминогликозиды могут ухудшать нейромышечную передачу до клинически значимого уровня)	ВОЗМОЖНО.
<p>Природные пенициллины: Бензилпенициллина сульфат</p> <p>Аминопенициллины: Ампициллин Амоксициллин</p>	<p>Тяжелые токсические реакции при проведении терапии пенициллинами являются редкими.</p> <ul style="list-style-type: none">• Самым распространённым побочным эффектом является	Совместного применения с бактериостатическими антибактериальными средствами (такими как тетрациклины, сульфаниламиды, эритромицины, хлорамфениколы)



<p>Пенициллины с антистафилококковой активностью: Клоксациллин</p>	<p>диарея. Частота её возникновения увеличивается при использовании амоксициллина/клавулоната (терапия широкого спектра), по сравнению с применением амоксициллина. Существуют некоторые доказательства того, что различные соотношения амоксициллина и клавулановой кислоты могут влиять на долю детей, перенёсших диарею.</p> <p>В одном из исследований частота возникновения диареи при использовании амоксициллина была значительно ниже, если режим его приема был два раза в день, нежели три (6,7 – 9,6 и 10,3 – 26,7% ретроспективно).</p> <ul style="list-style-type: none">• Сыпь, гиперчувствительность, анафилаксия вызванные действием лекарств. <p>Аллергия на пенициллины, как было оценено, проявлялась у 1-10% людей, которые получали пенициллин.</p> <p>Действительная частота аллергических реакций на пенициллин у пациентов, которые сообщили, что они аллергики, на самом деле составила менее 10%.</p> <ul style="list-style-type: none">• Очень редко, судороги. <p>Важно принять их во внимание в случаях, если требуется применение доз выше средних</p>	<p>необходимо избегать.</p> <p>Также необходимо проявлять осторожность при использовании иных определённых β-лактамов антибиотиков, а именно: цефалоспоринов (особенно первого поколения и второго поколения, например цефалексин, цефаклор) и карбапенемов (например, меропенем), так как между этими классами может возникнуть перекрестная аллергическая реактивность (хотя её значимость зачастую бывает переоценена)</p>
---	--	---



		<p>или более частое введение препаратов, либо при последующим друг за другом быстрым назначении высоких доз препаратов внутривенно (поэтому они должны вводиться в виде инфузии в течение как минимум 30 мин)</p> <ul style="list-style-type: none">• Нарушение электролитного баланса (например, при использовании натриевых солей пенициллинов)• Гепатотоксичность, лёгкая/умеренная ЖКТ-токсичность	
Цефалоспорины 3-го поколения: Цефотаксим		<ul style="list-style-type: none">• Главным образом, гиперчувствительность и воздействие на желудочно-кишечный тракт (чаще всего - диарея)• Нефротоксический эффект либо судороги у новорожденных – развиваются редко.	Совместное применение цефалоспоринов с: – нефротоксическими лекарствами (аминогликозидами) увеличивает риск нефротоксичности – варфарин может привести к увеличению риска кровотечений
Цефалоспорины 3-го поколения: Цефтриаксон		<ul style="list-style-type: none">• Главным образом, гиперчувствительность и воздействие на желудочно-кишечный тракт (чаще всего - диарея)• Гипербилирубинемия (цефтриаксон способен вытеснять билирубин из его связей с альбумином сыворотки)• Холестаз и псевдолитиаз в связи со сладжем желчи (при высоких концентрациях цефтриаксона в организме)• Совместное применение	Совместное применение цефалоспоринов с: – нефротоксическими лекарствами (аминогликозидами) увеличивает риск нефротоксичности – варфарин может привести к увеличению риска кровотечений



	цефтриаксона в/в и растворов, содержащих кальций не рекомендуется, поскольку параллельное введение растворов, содержащих кальций способно привести к образованию нерастворимых преципитатов (цефтриаксон-кальциевые соли), что приводит к сердечно-лёгочным осложнениям	
--	---	--

5. ОБСУЖДЕНИЕ ДОЗИРОВОК

Сравнение международных руководств обнаруживает различные режимы дозировки для гентамицина, от 4 мг/кг до 5 мг/кг каждые 24 или же 36 часов. Настоящие руководства ВОЗ рекомендуют режим однократной ежедневной дозы, от 3 мг/кг до 7.5 мг/кг в день в соответствии с возрастом и весом при рождении.

Хотя гентамицин является лекарственным средством, используемым давно, споры касательно лучшего режима дозировок у новорождённых всё ещё активно ведутся. Аминогликозиды, такие как гентамицин, обладают узким терапевтическим индексом из-за своих фармакокинетических/фармакодинамических характеристик: эффективность аминогликозидов связана с их высокими пиковыми концентрациями относительно минимальной ингибирующей концентрации (MIC) для инфицирующего микроорганизма с соотношением пиковая концентрация/MIC > 8-10, тогда как низкие терапевтические концентрации похоже связаны со снижением риска нефро- и ото-токсичности (как минимум < 2 мг/Л, но < 1 мг/Л предлагается также) [61].

Хотя частота зафиксированной ототоксичности вследствие использования аминогликозидов остаётся низкой (1-3%) и является меньшей, чем та частота у взрослых, о которой обычно сообщается, гентамицин среди класса препаратов, судя по всему, является наименее кохлеотоксичным. Определённая взаимосвязь между потерей слуха и применением аминогликозидов ещё больше запутывает наличие многих других привходящих факторов в популяции (малый



гестационный возраст, вес при рождении, внутриматочные и постнатальные инфекции, неонатальная асфиксия, продлённая кислородотерапия и респираторная поддержка, гипербилирубинемия, требующая обменной трансфузии, гипонатриемия, хирургическое вмешательство, врождённые пороки развития, семейный анамнез нарушения слуха, а также воздействие ототоксических лекарств, таких как диуретики или антибиотики). Взаимосвязь с высокими пиковыми концентрациями предполагалась в прошлом, но недавние исследования не являются столь категоричными [62,63].

Уровень нефротоксичности в популяции новорождённых определить затруднительно и поэтому исследования противоречивы в своих результатах. Исторически она была связана с высокими терапевтическими уровнями [63].

Недавний систематический обзор рассмотрел риск развития токсических эффектов на гентамицин у новорождённых, пролеченных от PSBI в странах с низким и средним уровнем доходов рекомендованными ВОЗ антибиотиками первой линии (гентамицин с пенициллином) [57]

- Шесть исследований дали официальную оценку исходам лечения с развившейся у новорождённых ототоксичностью, которые получали гентамицин и расчётный показатель потери слуха составил 3% (95% ДИ 0-7%).
- Нефротоксичность была оценена в 10 исследованиях, но её частота не могла быть проанализирована из-за вариантов в использованных ключевых определениях.
- Оценка количества новорожденных, вероятно пострадавших от токсического действия гентамицина не была проведена в связи с недостаточностью данных.

Авторы заключили, что для оценки возможного вреда в отношении токсичности, связанной с лечением гентамицином данные были получены в недостаточном объёме.

Лучшее понимание фармакокинетики аминогликозидов у новорождённых за прошедшие десятилетия привели к переходу от многократных ежедневных введений к однократному, что стало обычным в течение последних двух лет [64-68]. Объём распределения гентамицина у недоношенных новорождённых больше, как следствие более высокого процента общей воды в организме по



сравнению с доношенными новорожденными. Функция почек у недоношенных новорождённых снижена из-за незаконченного нефрогенеза. В результате этого, недавние тенденции говорят в пользу более высоких доз (> 4 мг/кг, вплоть до 5 мг/кг) с более продолжительным интервалом введения дозы у недоношенных новорождённых (>24 часов, вплоть до 48 часов для большинства недоношенных детей или даже еще больше – согласно некоторым авторам), с целью достичь более высокие пиковые концентрации, чтобы усилить оказываемый эффект, поддерживая низкие терапевтические концентрации ради безопасности. Доношенные новорождённые должны получать около 4 до 4.5 мг/кг каждые 24 часа согласно доступным в настоящее время сведениям [69-71].

Однако, показатели множественной лекарственной резистентности Грам отрицательной (MRD GN – multidrug resistance Gram negative infection) инфекции увеличиваются по всему миру и особенно в LMIC. Это значит, что с учётом многих видов Энтеробактерий, и MIC гентамицина, составляющей 4 мг/л или даже больше на сегодняшний день (по сравнению с 0.5 или 1 мг/л в прошлом, когда рекомендации по дозировкам только были разработаны), определять подходящие рекомендации по дозировкам стало очень непросто. Возможно, что для достижения эффективной экспозиции ($10 \cdot \text{МПК}^3$) с более пролонгированным интервалом введения дозы (для предотвращения токсичности) потребуются даже большие дозы (> 8 мг/кг?). Такие вопросы позволяют сделать акцент на срочной потребности в дальнейших проспективных исследованиях в популяции с MRD GN, особенно собирая изолированные случаи PBSI (хотя бы несколько к настоящему моменту), изучая МПК для гентамицина, фактические дозировки и величину пиковой концентрации/оценки терапевтического действия и оба варианта клинических исходов (разрешение инфекции, токсический эффект).

Мониторинг терапевтической концентрации рекомендуется при лечении > 48 – 72 часов, чтобы уменьшить риск токсического воздействия, связанный с аминогликозидами, но это может быть не доступно во всех учреждениях здравоохранения или в случае амбулаторного лечения. Придерживаясь 24 часового интервала дозирования у всех новорождённых, как это предложено

³ Минимальная подавляющая концентрация (МПК) - наименьшая концентрация антибиотика (мг/л или мкг/мл), которая *in vitro* полностью подавляет видимый рост бактерий



рекомендациями ВОЗ, можно выявить большое количество пациентов, подверженных риску токсического воздействия, особенно в случае продленного лечения (>48 часов) вследствие возможного накопления лекарства в организме. Однако, обеспечение различных интервалов дозирования ради стратификации новорождённых может осложнить осуществимость и приемлемость лечения на практике.

Данные по фармакокинетике бета-лактамов у новорождённых достаточно ограничены и поэтому мы не можем обсуждать представленные здесь современные режимы дозирования. Антибактериальная активность β -лактамов лучше всего можно охарактеризовать время-зависимым бактерицидным действием. Это фармакокинетический-фармакодинамический параметр, который коррелирует с клинической и бактериологической эффективностью бета-лактамовых антибиотиков, а именно – процент времени, за которое концентрация лекарства, не связанного с белками плазмы превысит МПК для патогена (время сверх МПК). В конечном счёте, бета-лактамы демонстрируют благоприятный профиль безопасности и большинство рекомендаций по дозировке, предложенных ВОЗ, согласуются с современными представлениями [71].

Следует отметить, что недавно было опубликовано крупнейшее, по нашим сведениям, исследование фармакокинетики цефатоксима у новорождённых. В соответствии с моделями выполненными для МПК = 2 мг/кг (когда постнатальный возраст был < 7 дней для раннего сепсиса) и МПК = 4 мг/кг (когда постнатальный возраст был < 7 дней, для позднего сепсиса), авторы предположили следующие режимы дозирования: 50 мг/кг каждые 12 часов для новорождённых при постнатальном сроке < 7 дней, 50 мг/кг каждые 8 часов для новорождённых при постнатальном сроке ≥ 7 дней и гестационным возрастом < 32 недель, и 50 мг/кг каждые 6 часов для новорождённых при постнатальном сроке ≥ 7 дней и гестационным возрастом ≥ 32 недель. Эти результаты довольно схожи с режимами дозирования, предложенными руководствами NICE и ВОЗ [72].

Дальнейшая характеристика взаимоотношений между фармакокинетикой и фармакодинамикой (беря во внимание сами патогены и их резистентность в LMIC) антибиотиков у новорожденных является необходимой для оптимизации



стратегий дозирования лекарств в этой уязвимой для заболеваний группе больных. Некоторые фармакокинетические исследования, проходящие в настоящее время, как хотелось бы надеяться, в течение следующих лет дополнят настоящие знания по этой проблеме.

6. Стоимость Курсового Лечения

Затраты на проведение антибиотикотерапии были рассчитаны с использованием Международного Руководства Цен на Лекарственные Вещества (International Drug Price Indicator Guide) (<https://www.msh.org/resources/international-drug-price-indicator-guide>) от компании «Науки Управления для Здоровоохранения» (Management Sciences for Health - MSH). Расходы были рассчитаны с учетом цен на 2014 год (последние представлены) для новорожденного весом 5 килограмм.

Антибиотик и дозировки	Объем и форма выпуска	Средняя цена	Стоимость курса лечения новорожденного 5 кг
Амоксициллин 50мг/кг каждые 12 часов	125мг/5мл суспензия	0.0090 / мл	US\$ 1.260 (7 дней)
	250 мг/5мл суспензия	0.0063 /мл	US\$ 0.441 (7 дней)
Гентамицин 7,5 мг/кг каждые 24 часа	10мг/мл ампула	0.0942 /мл	US\$ 0.471 (2 дня) US\$ 1.648 (7 дней)
	40мг/мл ампула	0.0802 /мл	US\$ 0.100 (2 дня) US\$ 0.351 (7 дней)
Ампициллин 50 мг/кг каждые 12 часов	1 грамм флакон	0.2720 /флакон	US\$ 0.272 (2 дня) US\$ 0.952 (7 дней)
	500мг флакон	0.3313 / флакон	US\$ 0.663 (2 дня) US\$ 2.319 (7 дней)
	250 мг флакон	0.5294 / флакон	US\$ 2.118 (2 дня) US\$ 7.412 (7 дней)
Ампициллин	1 грамм флакон	0.2720	US\$ 0.544 (2 дня)



50 мг/кг каждые 6 часов		/флакон	US\$ 1.904 (7 дней)
	500мг флакон	0.3313 / флакон	US\$ 1.325 (2 дня) US\$ 4.638 (7 дней)
	250 мг флакон	0.5294 / флакон	US\$ 4.235 (2 дня) US\$ 14.823 (7 дней)
Бензилпенициллин 50000 МЕ/кг каждые 12 часов	1 миллион (м) МЕ порошок	0.3238 / флакон	US\$ 0.324 (2 дня) US\$ 1.130 (7 дней)
	3 м МЕ порошок	0.2164 / флакон	US\$ 0.043 (2 дня) US\$ 0.151 (7 дней)
Бензилпенициллин 50000 МЕ/кг каждые 6 часов	1 миллион (м) МЕ порошок	0.3238 / флакон	US\$ 0.648 (2 дня) US\$ 2.266 (7 дней)
	3 м МЕ порошок	0.2164 / флакон	US\$ 0.086 (2 дня) US\$ 0.303 (7 дней)
Клоксациллин 25 мг/кг каждые 12 часов	500 мг флакон	0.8300 / флакон	US\$ 3.102 (7 дней)
	250 мг флакон	0.8864 / флакон	US\$ 5.810 (7 дней)
Клоксациллин 25 мг/кг каждые 6 часов	500 мг флакон	0.8300 / флакон	US\$ 6.205 (7 дней)
	250 мг флакон	0.8864 / флакон	US\$ 11.620 (7 дней)
Клоксациллин 50 мг/кг каждые 12 часов	500 мг флакон	0.8300 / флакон	US\$ 6.205 (7 дней)
	250 мг флакон	0.8864 / флакон	US\$ 11.620 (7 дней)
Клоксациллин 50 мг/кг каждые 6 часов	500 мг флакон	0.8300 / флакон	US\$ 12.410 (7 дней)
	250 мг флакон	0.8864 / флакон	US\$ 23.240 (7 дней)
Цефотаксим 50 мг каждые 6 часов	1 грамм флакон	0.8323 / флакон	US\$ 2.913 (7 дней)
	500мг флакон	0.6004 / флакон	US\$ 4.203 (7 дней)



Цефотаксим 50 мг каждые 12 часов	1 грамм флакон	0.8323 /флакон	US\$ 5.826 (7 дней)
	500мг флакон	0.6004 / флакон	US\$ 8.406 (7 дней)
Цефотаксим 80 мг/кг каждые 24 часа	1 грамм флакон	0.4192 /флакон	US\$ 1.174 (7 дней)
	500 мг флакон	0.4610 / флакон	US\$ 2.582 (7 дней)
	250 мг флакон	0.5726 / флакон	US\$ 6.413 (7 дней)
Цефотаксим 50 мг/кг каждые 12 часов	1 грамм флакон	0.4192 /флакон	US\$ 1.467 (7 дней)
	500 мг флакон	0.4610 / флакон	US\$ 3.227 (7 дней)
	250 мг флакон	0.5726 / флакон	US\$ 8.016 (7 дней)

7. ДРУГИЕ МАНИПУЛЯЦИИ

Различные вмешательства могут влиять на частоту наблюдаемого сепсиса или вероятно серьезную бактериальную инфекцию (PSBI) и тип возбудителей инфекции[73, 74], включая:

- Интранатальная антибиотикотерапия для снижения риска вертикальной передачи в том числе стрептококка группы В, от контаминированных матерей во время или непосредственно перед родами. Выявление женщин с риском и проведение антибиотикотерапии интранатально очень сложно в странах с низким и средним доходом, не всегда антибиотики могут быть доступны финансово либо невозможность внутренних поставок. Чистые условия для родов, а со стороны матери просвещенность в предродовой гигиене.
- Обеззараживание: обработка хлоргексидином родовые пути при родах и новорожденного при рождении, была оценена в крупном клиническом исследовании в Южной Африке, с недоказанной эффективностью, с точки зрения случаев подтвержденного культурой или клиникой неонатального сепсиса.
- Развитие вакцин для матерей против распространенных патогенных микроорганизмов: иммунизация беременных вакциной против стрептококка группы В, представляет альтернативный путь защиты новорожденных от данного вида микроорганизма путем переноса трансплацентарных антител к плоду в утробе. Этот подход для предотвращения заболевания младенцев стрептококком группы В в



настоящее время находится в процессе разработки и приближается к поздней стадии клинической оценки.

- Добавление микроэлементов для матерей может способствовать предотвращению раннего неонатального сепсиса.
- Была предложена роль для грудного вскармливания и метод кенгуру.
- Послеродовой уход, в первые часы после рождения и на протяжении всего первого месяца жизни. Для новорожденных такая забота имеет особое значение и направлена на профилактику, своевременное распознавание и лечение инфекции.

В целом, эффективность подходов в более широком масштабе и их влияние на выбор антимикробной терапии трудно интерпретировать.

8. ПРОДОЛЖАЮЩИЕСЯ КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

Ожидаются результаты второго испытания Simplified Antibiotic Therapy for Sepsis in Young Infants

(SATT), проходящего в Пакистане. Это большое рандомизированное контролируемое исследование похожее на испытание SATT, базирующееся в Бангладеш. Где будут исследовать младенцев (<59 дней) с вероятно серьезной бактериальной инфекцией, чьи семьи отказываются от госпитализации; цель исследования оценить эффективность внутримышечного введения прокаин пенициллина и гентамицина (эталон) в течение 7 дней, что эквивалентно i) парентеральному гентамицину один раз в день и пероральному амоксициллину два раза в день в течение семи дней, ii) парентеральному пенициллину и гентамицину один раз в день в течение двух дней с последующим пероральным амоксициллином два раза в день в течение пяти дней. Это исследование началось в 2009 году и должно было быть завершено в 2013 году, по оценкам, 2543 пациентов. Насколько нам известно, результаты пока не сообщаются, и исследование в настоящее время регистрируется. Цефтаролин фосамил представляет собой антибиотик цефалоспоринового ряда широкого спектра действия с активностью против многих бактерий, включая *Streptococcus pneumoniae* (как пенициллин-устойчивые, так и мультирезистентные штаммы) и *Staphylococcus aureus* (включая устойчивый к метициллину *S. aureus*). Многоцентровое исследование, базирующееся в Соединённых Штатах, Венгрии,



Испании и Италии оценивает безопасность и переносимость цефтаролина фосамила для лечения позднего сепсиса у новорожденных и детей грудного возраста (от 7 до 60 дней). Первичные результаты включают неблагоприятные события, значимые побочные эффекты, смертельные исходы и прекращения лечения из-за неблагоприятных состояний. Исследование началось в августе 2015 года с предполагаемой датой завершения исследования в октябре 2017 года, и предполагаемым охватом 24 пациентов.

В итальянском исследовании, которое проводится с целью сравнения у детей и взрослых в условиях интенсивной терапии с инфекцией и сепсисом, кратковременный курс таргетной антибиотикотерапии (5 дней), вместо целевой 10-ти дневной терапии при сепсис индуцированной органной дисфункции. Исследование началось в сентябре 2016 года с предполагаемым охватом 320 пациентов и предполагаемой датой завершения, сентябрь 2018 года.

Следующие 3 исследования были отмечены как завершенные, но результаты не были опубликованы:

Исследование было проведено в Малави, среди госпитализированных детей в возрасте меньше 2-х месяцев, с сепсисом и менингитом, чтобы сравнить лечение, состоящее из пенициллина и гентамицина в сравнении с цефтриаксоном 80 мг/кг в течение по меньшей мере 14 дней для менингита.

В основном результат состоял в выздоровлении по сравнению со смертностью или остаточными неврологическими осложнениями при выписке из стационара, через 1 месяц и 6 месяцев после выписки. Исследование началось в апреле 2010 года и было завершено в апреле 2015 года и планировалось зарегистрировать 351 пациента.

Исследование, проведенное в Буэнос-Айресе, оценило эффективность эмпирического лечения цефазолином по сравнению с ванкомицином у новорожденных с предположительными клиническими признаками бактериального сепсиса, вероятно, вызванного коагулазо-негативным стафилококком. Было высказано предположение, что цефазолин в качестве эмпирического лечения не превосходит ванкомицин по клиническим исходам. Исследование началось в марте 2007 года с предполагаемым охватом 109 пациентов и завершилось в сентябре 2011 года.



Исследование, проведенное фармацевтической компанией, оценило безопасность и эффективность даптомицина по сравнению со стандартом лечения детей в возрасте 1-17 лет с бактериемией, вызванной *S. Aureus*. Первые результаты: участники с неблагоприятными и серьезными нежелательными явлениями, повышение креатинфосфокиназы в сыворотке крови, изменение неврологического статуса. Исследование началось в ноябре 2012 года и было завершено в январе 2016 года, планировалось зарегистрировать 82 пациента.

9. ОБСУЖДЕНИЕ И ПОИСК ПЕРСПЕКТИВ

За последние 5 лет было найдено 4 адекватно разработанных и приведенных в действие исследования, в которых сравнивалось лечение антибиотиками в условиях низкого риска у новорожденных и младенцев (0 - 59 дней) в странах с низким и средним доходом. В этих исследованиях было рассмотрено возможное упрощение лечения рекомендованного ВОЗ, в частности для младенцев, которым лечение в стационаре не было приемлемым или возможным. В этой группе детей данные свидетельствуют о том, что схемы лечения могут быть упрощены, например, с использованием парентерального гентамицина в течение 2 дней и перорального амоксициллина в течение 7 дней для новорожденных. Мы выдвинули гипотезу о том, что режим, состоящий из парентерального гентамицина в течение 2 дней и перорального амоксициллина в течение 7 дней, будет иметь преимущества перед другими исследованиями, позволяющее выполнять наименьшее количество инвазивных процедур, лишь две инъекции, что позволит назначать высокие дозы аминогликозидов с высокой минимально подавляющей концентрацией (МПК), одновременно предотвращая накопление лекарств в течение нескольких дней и, следовательно, потенциальную токсичность (в основном нефротоксичность), основанную на однократном режиме дозирования. Однако эти исследования не оценивали схемы и/или вещества помимо тех, которые в настоящее время находятся в списке основных лекарственных средств. Кроме того, они были ограничены определенной подгруппой детей (≤ 59 дней, вес ≥ 1500 г) с подозрением на сепсис: регистрирующегося в соответствии с наличием вероятно серьезной бактериальной инфекции (PSBI), основываясь на любых признаках клинически тяжелой инфекции, за исключением критического состояния (потеря сознания и



судороги). Поскольку это исследование проводилось в когорте детей с низким риском, то значительная часть пролеченных детей возможно вообще не имела бактериальной инфекции. Также не ясно, какой процент резистентности был к препаратам в этих условиях, но чувствительность к схемам на основе аминогликозидов, вероятно будет выше, чем в исследовании. Исследования, оценивающие эффективность конкретных схем антибиотиков у детей с доказанным сепсисом, подтвержденным культурой крови, и / или эффективностью различных режимов у детей с нозокомиальным сепсисом практически отсутствуют. Учитывая проблемы, связанные с увеличением уровня устойчивости к антибиотикам в странах с низким и средним доходом (на основе оценки культур крови, обычно собираемых у пациентов в стационаре или, по крайней мере, при предоставлении в больницу) и значительно отличающаяся характеристика бактерий, вызывающих бактериемию, например, с преобладанием *Klebsiella spp* и *Acinetobacter spp*, можно ожидать, что могут потребоваться дополнительные варианты антибиотиков. Закрывая существующий пробел в доказательствах должно быть приоритетом для того, чтобы основывать любые дополнения / изменения рекомендованных схем на надежных данных. Все дополнительные исследования, посвященные антибиотикотерапии при сепсисе в неонатологии и педиатрии, были разочаровывающими с точки зрения дизайна (зачастую ретроспективно), мощности (низкий размер выборки) и результатов (не выполнялись в странах с низким и средним доходом, не всегда приемлемо предоставлялся отчет, доза препарата не всегда сообщалась). В дополнение, больше информации о возбудителях и их восприимчивости необходимо для понимания того, какие схемы лечения могут быть эффективными и должны быть в приоритете для дальнейшего исследования. Практически не проводятся соответствующие исследования с использованием строгих методов для направления терапевтических возможностей у детей. Фундаментальные концепции эффективной антимикробной терапии у детей в критическом состоянии (правильные методы культивирования, своевременное начало терапии, выбор лекарственного вещества с высокой вероятностью восприимчивости и достаточного проникновения в место инфекции, адекватные дозы и интервалы для усиления бактерицидной активности) часто являются непрактичными в



странах с низким и средним доходом из-за ограничений ресурсов и ограничений инфраструктуры. В целом, рекомендация по внесению поправок в действующие схемы антибиотиков ВОЗ для вероятно серьезной бактериальной инфекции (PSBI) не может быть выполнена.

Применение цефалоспоринов третьего поколения в качестве второй линии обсуждается на основе доступных микробиологических данных. Кроме того, существуют серьезные опасения относительно широкого использования цефалоспоринов третьего поколения и выбор лекарственных средств, действующих на грамм отрицательную инфекцию в неонатологии. Необходимы дальнейшие усилия для изучения альтернативных более старых запатентованных противомикробных препаратов, их эффективность и безопасность в педиатрии, а также для оценки того, какие альтернативные антимикробные схемы могут быть внедрены в окружение стран с низким и средним доходом (LMIC), с уделением особого внимания затратам и доступности.

Литература

1. Seale, A.C., et al., Estimates of possible severe bacterial infection in neonates in sub-Saharan Africa, south Asia, and Latin America for 2012: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2014. 14(8): p. 731-41.
2. Versporten, A., et al., The Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) point prevalence survey: developing hospital-quality indicators of antibiotic prescribing for children. *J Antimicrob Chemother*, 2016. 71(4): p. 1106-17.
3. Obiero, C.W., A.C. Seale, and J.A. Berkley, Empiric treatment of neonatal sepsis in developing countries. *Pediatr Infect Dis J*, 2015. 34(6): p. 659-61.
4. European Medicines Agency, Report on the Expert Meeting on Neonatal and Paediatric Sepsis. 2010: London.
5. Young Infants Clinical Signs Study, G., Clinical signs that predict severe illness in children under age 2 months: a multicentre study. *Lancet*, 2008. 371(9607): p. 135-42.
6. Wiens, M.O., et al., Pediatric sepsis in the developing world: challenges in defining sepsis and issues in post-discharge mortality. *Clin Epidemiol*, 2012. 4: p. 319-25.
7. Zea-Vera, A. and T.J. Ochoa, Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr*, 2015. 61(1): p. 1-13.
8. Greenhow, T.L., Y.Y. Hung, and A.M. Herz, Changing epidemiology of bacteremia in infants aged 1 week to 3 months. *Pediatrics*, 2012. 129(3): p. e590-6.
9. Downie, L., et al., Community-acquired neonatal and infant sepsis in developing countries: efficacy of WHO's currently recommended antibiotics--systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*, 2013. 98(2): p. 146-54.
10. Huynh, B.T., et al., Burden of bacterial resistance among neonatal infections in low income countries: how convincing is the epidemiological evidence? *BMC Infect Dis*, 2015. 15: p. 127.
11. Le Doare, K., et al., Systematic Review of Antibiotic Resistance Rates Among Gram-Negative Bacteria in Children With Sepsis in Resource-Limited Countries. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2015. 4(1): p. 11-20.



12. Hamer, D.H., et al., Etiology of bacteremia in young infants in six countries. *Pediatr Infect Dis J*, 2015. 34(1): p. e1-8.
13. Lawn, J.E., et al., Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet*, 2014. 384(9938): p. 189-205.
14. Liu, L., et al., Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*, 2016.
15. World Health Organisation, *Pocket Book of Hospital Care for Children: Guidelines for the Management of Common Illnesses with Limited Resources*. 2005.
16. Organisation, W.H., *Pocket Book of Hospital Care for Children: Guidelines for the Management of Common Illnesses with Limited Resources*. 2013.
17. World Health Organisation, *Managing possible serious bacterial infection in young infants when referral is not possible*. 2015.
18. Folgari, L., et al., Harmonisation in study design and outcomes in paediatric antibiotic clinical trials: a systematic review. *Lancet Infect Dis*, 2016. 16(9): p. e178-89.
19. Russell, A.B., M. Sharland, and P.T. Heath, Improving antibiotic prescribing in neonatal units: time to act. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2012. 97(2): p. F141-6.
20. Zaidi, A.K., et al., Community-based treatment of serious bacterial infections in newborns and young infants: a randomized controlled trial assessing three antibiotic regimens. *Pediatr Infect Dis J*, 2012. 31(7): p. 667-72.
22. African Neonatal Sepsis Trial, g., et al., Oral amoxicillin compared with injectable procaine benzylpenicillin plus gentamicin for treatment of neonates and young infants with fast breathing when referral is not possible: a randomised, open-label, equivalence trial. *Lancet*, 2015. 385(9979): p. 1758-66.
21. Baqui, A.H., et al., Safety and efficacy of alternative antibiotic regimens compared with 7 day injectable procaine benzylpenicillin and gentamicin for outpatient treatment of neonates and young infants with clinical signs of severe infection when referral is not possible: a randomised, open-label, equivalence trial. *Lancet Glob Health*, 2015. 3(5): p. e279-87.
23. African Neonatal Sepsis Trial, g., et al., Simplified antibiotic regimens compared with injectable procaine benzylpenicillin plus gentamicin for treatment of neonates and young infants with clinical signs of possible serious bacterial infection when referral is not possible: a randomised, open-label, equivalence trial. *Lancet*, 2015. 385(9979): p. 1767-76.
24. Bibi, S., et al., Ampicillin and gentamicin are a useful first-line combination for the management of sepsis in under-five children at an urban hospital in Bangladesh. *J Health Popul Nutr*, 2012. 30(4): p. 487-90.
25. Ramasamy, S., et al., Comparison of two empiric antibiotic regimen in late onset neonatal sepsis--a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr*, 2014. 60(1): p. 83-6.
26. Chong, E., et al., Results of a two-center, before and after study of piperacillin-tazobactam versus ampicillin and gentamicin as empiric therapy for suspected sepsis at birth in neonates
27. Cantey, J.B., et al., Empiric Antibiotics for Serious Bacterial Infection in Young Infants: Opportunities for Stewardship. *Pediatr Emerg Care*, 2015. 31(8): p. 568-71.
28. Tripathi, N., C.M. Cotten, and P.B. Smith, Antibiotic use and misuse in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol*, 2012. 39(1): p. 61-8.
29. Santos, R.P. and D. Tristram, A practical guide to the diagnosis, treatment, and prevention of neonatal infections. *Pediatr Clin North Am*, 2015. 62(2): p. 491-508.
30. Kaguelidou, F., et al., Ciprofloxacin use in neonates: a systematic review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*, 2011. 30(2): p. e29-37.
31. Donnelly, P.C., et al., Ceftriaxone-Associated Biliary and Cardiopulmonary Adverse Events in Neonates: A Systematic Review of the Literature. *Paediatr Drugs*, 2016.



32. Berkowitz, N.M., et al., Empiric Monotherapy Versus Combination Therapy for Enterobacteriaceae Bacteremia in Children. *Pediatr Infect Dis J*, 2015. 34(11): p. 1203-6.
33. Sick, A.C., et al., Empiric combination therapy for gram-negative bacteremia. *Pediatrics*, 2014. 133(5): p. e1148-55.
34. Tamma, P.D., et al., Less is more: combination antibiotic therapy for the treatment of gram-negative bacteremia in pediatric patients. *JAMA Pediatr*, 2013. 167(10): p. 903-10.
35. Paul, M., et al., Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(1): p. CD003344.
36. Ashley, E.A., et al., Antimicrobial susceptibility of bacterial isolates from community acquired infections in Sub-Saharan Africa and Asian low and middle income countries. *Trop Med Int Health*, 2011. 16(9): p. 1167-79.
37. Tewari, V.V. and N. Jain, Monotherapy with amikacin or piperacillin-tazobactam empirically in neonates at risk for early-onset sepsis: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr*, 2014. 60(4): p. 297-302.
38. Rodriguez-Guerineau, L., et al., Combination of vancomycin and rifampicin for the treatment of persistent coagulase-negative staphylococcal bacteremia in preterm neonates. *Eur J Pediatr*, 2013. 172(5): p. 693-7.
39. Alan, S., et al., Efficacy and safety of intravenous colistin in preterm infants with nosocomial sepsis caused by *Acinetobacter baumannii*. *Am J Perinatol*, 2014. 31(12): p. 1079-86.
40. Bacci, C., et al., Fluoroquinolones in children: update of the literature. *J Chemother*, 2015. 27(5): p. 257-65.
41. Dong, Y. and C.P. Speer, Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2015. 100(3): p. F257-63.
42. Gostelow, M., et al., Pharmacokinetics and safety of recently approved drugs used to treat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in infants, children and adults. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2014. 7(3): p. 327-40.
43. Hsu, A.J. and P.D. Tamma, Treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections in children. *Clin Infect Dis*, 2014. 58(10): p. 1439-48.
44. Lutsar, I., K. Telling, and T. Metsvaht, Treatment option for sepsis in children in the era of antibiotic resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2014. 12(10): p. 1237-52.
45. Dellinger, R.P., et al., Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*, 2013. 39(2): p. 165-228.
46. Caffrey Oswald, E. and P. Prentice, NICE clinical guideline: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2014. 99(3): p. 98- 100.
47. NICE clinical guideline. Sepsis: recognition, diagnosis and early management; Antibiotic treatment in people with suspected sepsis. 2016 [cited 2016 November 29th]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng51/chapter/recommendations#antibiotic-treatment-in-people-with-suspected-sepsis>.
48. American Academy of Pediatrics, Red Book. 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, ed. Kimberlin DW (Ed). 2015.
49. Polin, R.A., F. Committee on, and Newborn, Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*, 2012. 129(5): p. 1006-15.
50. Brady, M.T. and R.A. Polin, Prevention and management of infants with suspected or proven neonatal sepsis. *Pediatrics*, 2013. 132(1): p. 166-8.
51. Practice, B.B. Sepsis in children. 2016 [cited 2016 November 29th]; Available from: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/1201/treatment/step-by-step.html>.
52. BNF for Children, Infection; Blood infection, bacterial. 2015-2016.
53. Barker, C.I., E. Germovsek, and M. Sharland, What do I need to know about penicillin antibiotics? *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2016.
54. Germovsek, E., C.I. Barker, and M. Sharland, What do I need to know about aminoglycoside antibiotics? *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2016.
55. Kuehn, J., et al., Reported rates of diarrhea following oral penicillin therapy in pediatric clinical trials. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2015. 20(2): p. 90-104.



56. Monte, S.V., et al., Safety of ceftriaxone sodium at extremes of age. *Expert Opin Drug Saf*, 2008. 7(5): p. 515-23.
57. Musiime, G.M., et al., Risk of gentamicin toxicity in neonates treated for possible severe bacterial infection in low- and middle-income countries: Systematic Review. *Trop Med Int Health*, 2015. 20(12): p. 1593-606.
58. Pichichero, M.E. and R. Zagursky, Penicillin and cephalosporin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014. 112(5): p. 404-12.
59. Roberts, J.K., et al., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterials, antifungals, and antivirals used most frequently in neonates and infants. *Clin Pharmacokinet*, 2014. 53(7): p. 581-610.
60. Salvo, F., et al., Amoxicillin and amoxicillin plus clavulanate: a safety review. *Expert Opin Drug Saf*, 2009. 8(1): p. 111-8.
61. Turnidge, J., Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides. *Infect Dis Clin North Am*, 2003. 17(3): p. 503-28, v.
62. Fuchs, A., et al., Gentamicin Exposure and Sensorineural Hearing Loss in Preterm Infants. *PLoS One*, 2016. 11(7): p. e0158806.
63. Kent, A., et al., Aminoglycoside toxicity in neonates: something to worry about? *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2014. 12(3): p. 319-31.
64. Botha, J.H., et al., Determination of population pharmacokinetic parameters for amikacin in neonates using mixed-effect models. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998. 53(5): p. 337-41.



Таблица 1а.

Описание исследования

Автор и год публикации	Заголовок	Период исследования	Тип исследования	Сравнение	Условия Диагностика	Страна и Континент	N	Популяция	Внебольничная или госпитальная
Группа AFRINES T, 2015 [1]	Упрощенные схемы антибиотиков по сравнению с инъекционным прокаин бензилпенициллином и гентамицином для лечения новорожденных и новорожденных с клиническими признаками возможной серьезной бактериальной инфекции, когда нет других возможностей: рандомизированное исследование, open-label	2011 - 2013	Проспективное, рандомизированное, open-label, эквивалентное исследование в 5 центрах	3 упрощенных схем лечения антибиотиками в сравнении с инъекционным прокаин бензилпенициллином плюс гентамицин в течение 7 дней.	Клинические признаки возможно серьезной бактериальной инфекции (PS VI)	ДР Конго, Кения и Нигерия; Африка	3564 группа А (n = 894), группа В (n = 884), группа С (n = 896), группа D (n = 890)	Новорожденные и дети грудного возраста (диапазон от 0 до 59 дней) Разделенные по возрасту (0-6 дней и 7-59 дней)	внебольничная
Группа AFRINES T, 2015 [2]	Пероральный амоксициллин в сравнении с инъекционным прокаин	2011 - 2013	Проспективное, рандомизированное, open-label, равнозначное	Пероральный амоксициллин в сравнении с инъекционным прокаин	Тахипное, как единственный признак вероятно	ДР Конго, Кения и	2333 Инъекционный прокаин бензилпенициллин-	Новорожденные и дети грудного	внебольничная



	бензилпенициллином и гентамицином для лечения новорожденных и детей грудного возраста с тахипное: рандомизированное исследование, open-label		исследование в 5 центрах	бензилпенициллином и гентамицином.	серьезной бактериальной инфекции, когда нет других симптомов	Нигерия; Африка	гентамицин: n = 1170; пероральный амоксициллин : n = 1163	возраста (0-59 дней)	
Вақи, 2015 [3]	Безопасность и эффективность альтернативных схем антибиотиков по сравнению с 7-дневным инъекционным прокаин бензилпенициллином и гентамицином для амбулаторного лечения новорожденных и детей грудного возраста с клиническими признаками тяжелой инфекции, когда направление не представляется возможным: рандомизированное исследование, open-	2009 - 2013	Проспективное, рандомизированное, open-label, равнозначное исследование: 4 городских больницы и 1 сельская местность.	2 упрощенных схемы антибиотиков в сравнении с инъекционным прокаин бензилпенициллином и гентамицином в течение 7 дней.	Клинические признаки возможно серьезной бактериальной инфекции(PSBI), когда нет других симптомов.	Бангладеш, Азия.	2490 группа А (n=830), группа В (n=831), группа С (n = 829)	Новорожденные и дети грудного возраста (диапазон от 0 до 59 дней) Разделенные по возрасту (0-6 дней и 7-59 дней)	внебольничная



	label, равноценность испытаний.								
Zaidi, 2012 [4]	Лечение серьезных бактериальных инфекций у новорожденных и детей грудного возраста: рандомизированное контролируемое исследование, оценивающее три режима антибиотикотерапии.	2003 - 2005	Проспективное рандомизированное контролируемое исследование. В 3-х населенных пунктах с низкими доходами.	Частые отказы от применения 3-х схем антибиотикотерапии.	Клинические признаки вероятно серьезной бактериальной инфекции.	Пакистан, Азия	434 Пенициллин и гентамицин, n = 145 Цефтриаксон, n = 145 Котримоксазол и гентамицин, n = 144	Новорожденные и дети грудного возраста (диапазон от 0 до 59 дней)	внебольничная
Berkowitz, 2015 [5]	Эмпирическая монотерапия в сравнении с комбинированной терапией для бактерий рода Enterobacteriaceae у детей.	2008 - 2011	Ретроспективная группа Единый центр Подтвержденная бактериемия.	β-лактаманная монотерапия против комбинации β-лактаманных антибиотиков и аминогликозидов.	Эмпирическое лечение; лабораторно подтвержденная бактериемия, вызванная Klebsiella spp, E.Coli, Enterobacter spp. Большинство инфекций являлись первичной бактериемией.	США, Северная Америка	203 β-лактаманная монотерапия: n = 102(50%); комбинация: n = 101 (50%)	Дети и подростки (младше 21 год) Средний возраст: 18 месяцев (средний диапазон от 5 месяцев до 10 лет)	Госпитальная



Cantey, 2015 [6]	Эмпирические антибиотикотерапия для тяжелой бактериальной инфекции у детей грудного возраста: возможности для управления	2011 – 2013	Проспективные, наблюдаемые.	Оптимальный подход к эмпирической антибактериальной терапии: комбинация гентамицина и ампициллина в сравнении монотерапии цефалоспоринов третьего поколения против цефалоспоринов третьего поколения и комбинации ампициллина	Серьезная бактериальная инфекция (положительный посев крови)	США, Северная Америка	Включает пациентов с менингитом (11%), Бактериемией (25%, n = 27 с сопутствующим ИМП) Только ИМП (64%)	Новорожденные и дети грудного возраста (диапазон от 0 до 59 дней) Средний возраст (sd) = 32 дня (16,6) Средний гестационный возраст (sd) = 38,8 (1,9)	Госпитальная
Sick, 2014 [7]	Эмпирическая комбинированная терапия для бактериемии с грамотрицательной флорой.	2004 - 2012	Ретроспективная парная когорта Единый центр	β -лактаманная монотерапия против комбинации β -лактаманных антибиотиков и аминогликозидов как эмпирической терапии	Отрицательный посев крови	США, Северная Америка	452 Монотерапия: n = 226	Дети (больше 2 месяцев – 14 лет)	Госпитальная
Tamma, 2013 [8]	Комбинированная антибактериальная терапия для лечения бактериемии с	2002 – 2011	Ретроспективный Когорта	β -лактаманная монотерапия против комбинации β -лактаманных	Окончательное лечение, грамм отрицательный	США, Северная	879 β -лактаманная монотерапия: n = 342	Дети Среднее значение	Госпитальная



	грамотрицательной флорой.			антибиотиков и аминокликозидов.	ые бактерии: Enterobacteriaceae, виды Pseudomonas или Acinetobacter species	Америка	(38.9%); комбинация: n= 537 (61.1%)	Комбинированная терапия: 5,7 (6,4) Монотерапия: 6,4 (7,0)	
Tewari, 2014 [9]	Монотерапия амикацином или пиперациллин-тазобактом эмпирически у новорожденных, подверженных риску раннего начала сепсиса: рандомизированное контролируемое исследование	2009 – 2011	Проспективное Рандомизированное контролируемое исследование Единый центр	Сравнение монотерапии с амикацином по сравнению с пиперациллином / тазобактамом	Эмпирическое лечение раннего начала сепсиса	Индия Азия	187 Стертое течение, амикацин: n = 64; Стертое течение, пиперациллин / тазобактам: n = 64; Клиническое проявление, амикацин: n = 29; клиническое проявление, пиперациллин /тазобактам: n = 30	Новорожденные (≥ 28 недель гестации, ≥ 1000 г)	Госпитальная
Ramasamy, 2014 [10]	Сравнение двух эмпирических схем антибиотиков в позднем начале неонатального сепсиса -	Не определен	Проспективное Рандомизированное контролируемое исследование Единый центр	Сравнение двух эмпирических схем: комбинации клоксациллина и амикацина против	Поздний сепсис	Индия Азия	90 Комбинация клоксациллина и амикацина: n=40	Новорожденные от 3 до 28 дней	Госпитальная



	рандомизированное контролируемое исследование			цефотаксима и гентамицина			Цефотаксим и гентамицин: n=50		
Bibi, 2012 [11]	Ампициллин и гентамицин являются полезной комбинацией первой линии для лечения сепсиса у детей младше 5 лет в городской больнице в Бангладеш	2009 - 2010	Ретроспективное Единый центр	Ампициллин и гентамицин в качестве комбинации первой линии для лечения сепсиса	Клинические признаки сепсиса	Бангладеш Азия	183 новорожденных (8%) 121 младенец (66%, от 1 мес до <12 мес) 48 чел. (26%, от 12 месяцев до 59 месяцев)	Новорожденные Дети младше 5 лет	Госпитальная
Chong, 2013 [12]	Результаты двух центров до и после исследования пиперациллин-тазобактама против ампициллина и гентамицина в качестве эмпирической терапии подозреваемого сепсиса при рождении у новорожденных	2007 - 2011	Ретроспективное исследование до и после меняет когортное исследование. 2 центра. Оба когортных исследования и совпадают, и нет.	Пиперациллин / тазобактам в сравнении с ампициллин и гентамицин	Подозрение на ранний сепсис	США Северная Америка	714 Лучшая когорта: Ампициллин и гентамицин: n = 199; Пиперациллин / тазобактам: n=215 Соответствующая когорта: Ампициллин и гентамицин: n=301; Пиперациллин /		



Тазобактам:
n=183

Rodriguez-
Guerinea,
2013 [13]

Сочетание
ванкомицина и
рифампицина для
лечения стойких
коагулазно-
отрицательных
стафилококковых
бактериемий у
недоношенных
новорожденных

2006 -
2011

Ретроспективное
исследование
Единый центр

Комбинация
ванкомицина и
рифампицина

Поздний
сепсис:
стойкая
коагулаза-
отрицательна
я
стафилококк
овая
бактериemia

Испан
ия
Европ
а

10

Новоро
жденные
Средний
возраст
при
наступле
нии
инфекци
и: 9 дней
(диапазо
н 5-37)
Средний
гестацио
нный
возраст:
26
недель
[диапазо
н 24 3/7
- 31 4/7]

Госпитальная



Таблица 1b.

Вмешательства и исходы

Авторы и год публикации	Вмешательство	Исход 1	Исход 2	Заключение	Ограничения и недостатки
AFRINEST group, 2015[1]	<p>Дети были рандомизированы в зависимости от терапии</p> <ul style="list-style-type: none">• Инъекционный прокаин-бензилпенициллин + гентамицин 7 дней (группа А – референтная)• Инъекционный гентамицин и оральный амоксициллин 7 дней (группа В)• Инъекционный прокаин-бензилпенициллин + гентамицин 2 дня, затем оральный амоксициллин 5 дней группа С• Инъекционный гентамицин 2 дня затем оральный амоксициллин 7 дней (группа D) <p>Терапия спасения: цефтриаксон 7 дней</p>	<p><i>Неэффективность терапии на 8 день после включения, определялась как клиническое ухудшение, развитие серьезных побочных эффектов (включая летальный исход), отсутствие улучшение на 4 день, отсутствие излечения на 8 день</i></p> <p>Неэффективная терапия 67 (8%) младенцев в группе А в сравнении с 51 (6%) младенцев в группе В (разница рисков – 1.9%, 95% ДИ – 4.4-0.1), 65 (8%) в группе С (–0.6%, –3.1 - 2.0), и 46 (5%) в группе D (–2.7%, – 5.1 to 0.3).</p> <p>Неэффективность терапии в группах В, С, и D была сопоставима с группой А</p>	<p><i>Летальный исход между 9 и 15 днем после включения, рецидив и приверженность назначенной терапии между 1 и 8 днем лечения</i></p> <p>В течение 15 дней после рандомизации 12 (1%) умерло в группе А в сравнении с 10 (1%) младенцев в группе В, 20 (2%) младенцев в группе С, и 11 (1%) младенцев в группе D.</p> <p>Младенец в группе А имел серьезное осложнение (инъекционный абсцесс)</p> <p>В группе А больше родителей отказалось от продолжения терапии (49 (5%) из 894 младенцев) в сравнении с другими группами: 23 (3%) из 884 младенцев в группе В, 13 (1%) из 896 младенцев в группе С, and 11 (1%) of 890 младенцев в группе</p>	<p>Три упрощенных режима были столь же эффективны, как и инъекционный прокаин-бензилпенициллин + гентамицин в течение 7 дней в амбулаторных условиях у младенцев с клиническими признаками тяжелой инфекции без признаков критического состояния, в условиях отказа от госпитализации</p>	<p>Исследование не было полностью ослеплено</p> <p>Использовались только клинические критерии, не было микробиологической и другой диагностики</p> <p>Не оценивалась функция почек</p>



D. В течение второй недели после включения в исследование у 24 младенцев из 3564 (1%) был рецидив.

Дети были рандомизированы в зависимости от терапии

- Инъекционный прокаин-бензилпенициллин + гентамицин однократно в день
- Оральный амоксициллин дважды в день

В течение 7 дней

Неэффективность терапии на 8 день после включения, определялась как клиническое ухудшение, развитие серьезных побочных эффектов (включая летальный исход), отсутствие улучшения на 4 день, отсутствие излечения на 8 день
Неудача терапии в группе инъекционный прокаин-бензилпенициллин + гентамицин возникла у 234 младенцев (22%) в сравнении с 221 (19%) младенцем в группе орального амоксициллина (разница рисков -2.6%, 95% ДИ - 6.0 - 0.8)

Летальный исход между 9 и 15 днем после включения, рецидив и приверженность назначенной терапии между 1 и 8 днем лечения
Во время второй недели после включения в исследование Рецидив инфекции был отмечен у 18 (2%) из 827 младенцев в группе прокаин-бензилпенициллин + гентамицин в сравнении с 22 (2%) из 914 младенцев в группе орального амоксициллина (0.2%, 95% ДИ -1.2 - 1.6).
Несколько младенцев умерли (n=4) или у них развились признаки критического состояния или тяжелой инфекции (25 [2%] младенцев в группе инъекционный прокаин-

Младенцы, находящиеся только на грудном вскармливании, могут эффективно лечиться оральным амоксициллином в амбулаторных условиях при отказе от госпитализации или невозможности госпитализации

Исследование не было полностью ослеплено
Использовались только клинические критерии, не было микробиологической и другой диагностики
Не оценивалась функция почек



бензилпенициллин + гентамицин и 22 [2%] младенца в группе орального амоксициллина). Приверженность к оральному амоксициллину была выше (98%) чем к инъекционным формам (91%)
Побочных эффектов не отмечено

Vaqui, 2015 [3]

Дети были рандомизированы в зависимости от терапии в/м новокаин-бензилпенициллин + гентамицин однократно в день в течение 7 дней (группа А – референтная) в/м гентамицин однократно в день + оральный амоксициллин дважды в день (группа В) Инъекционный новокаин-бензилпенициллин + гентамицин однократно в день 2 дня, затем оральный амоксициллин 5 дней (группа С)

Неэффективность терапии, определяемая как смерть до 8 дня; клиническое ухудшение до 8 дня, смена антибиотика или добавление антибиотика до 8 дня, госпитализация по любой причине до 8 дня, появление новых клинических симптомов тяжелой инфекции к третьему дню и после, сохранение как минимум двух признаков, которые были на момент включения в исследование к четвертому дню у детей с множественными

Соотношение умерших детей и детей, имеющих не смертельные рецидивы, определяемые как развитие любого клинического признака тяжелой инфекции после 7 дня и в течение 14 дней у ребенка, который был вылечен к 7 дню. Смерть в течение второй недели была незначительно чаще в группе С, чем в группах А и В, но риск летального исхода в любое время до 15 дня был менее 2% во всех группах.

Альтернативные режимы (в/м гентамицин один раз в день и оральный амоксициллин два раза в день в течение 7 дней или в/м новокаин-бензилпенициллин и гентамицин один раз в день в течение 2 дней, затем пероральный амоксициллин два раза в день или 5 дней) были эффективными и безопасными для амбулаторного лечения младенцев с клиническими признаками тяжелой инфекции, чьи родители

Исследование не было полностью ослеплено. Использовались только клинические критерии, не было микробиологической и другой диагностики. Не оценивалась терапия у с критическими состояниями или у младенцев с клиническими признаками тяжелой инфекции, которые были госпитализированы. Дизайн исследования включал незначительное число детей от 0 до 6 дней (10%)



<p><i>признаками и сохранение одного признака к четвертому дню у детей с одним признаком, рецидив любого из пяти критериев включения после пятого дня, сохранение одного из пяти признаков тяжелой инфекции на 8 день</i></p> <p>Неэффективная терапия в группе отмечалась у 78 (10%) младенцев в сравнении с 65 (8%) в группе В и 65 (8%) в группе С. Разница рисков между группами С и А составила 1,5 (95% ДИ 1,3 – 1,3) и между группами В и А - 1,7 (95% ДИ -4,5 – 1,1) . Поэтому верхняя граница обоих доверительных интервалов была меньше predeterminedного запаса эквивалентности на 5%. В группе А 14 (2%) младенцев умерло до 15 дня, в сравнении с 12 (2%) в группе В и 12 (2%) в группе С</p>	<p>Этот риск был сопоставим с риском детей, которые были госпитализированы (5 [2%] из 272 младенцев, умерли в стационаре, а еще 3 ребенка [1%] умерли в течение 1 недели после выписки). Показатели рецидивов не фатального характера были одинаковыми во всех трех группах (12 [2%] младенцев в группе А против 13 [2%] детей в группе В и 10 [1%] младенцев в группе С).</p>	<p>или опекуны отказались от госпитализации.</p>	
--	--	--	--



		Госпитализация и летальность были несколько выше в группе А			
Zaidi, 2012 [4]	Дети были рандомизированы в зависимости от терапии (1) новокаин-пенициллин и гентамицин (референтная группа) (2) цефтриаксон (3) оральный триметоприм-сульфаметаксазол (TMP-SMX) и гентамицин 7 дней	<i>Неэффективность терапии, определяемое как смерть, ухудшение клинического состояния во время терапии или отсутствие улучшения через 2 дня</i> 13 из 145 неудач с в группе пенициллина и гентамицина, 22 из 145 в группе цефтриаксона и 26 из 143 в группе TMP-SMX и гентамицином. По сравнению с пенициллин-гентамицином (относительный риск 2,03, 95% доверительный интервал: 1,09-3,79) в группе ТПМ-СМХ-гентамицина риск был значительно выше по сравнению с пенициллин-гентамицином. Различия не были значимыми в сравнении цефтриаксона и пенициллина-гентамицина [относительный риск	Коэффициенты смертности через 7 и 14 дней после включения в исследование, рецидива, отмены, завершения курса терапии и побочных эффектов Через 14 дней после включения в исследование не было никаких дополнительных смертей в течение 7-14 дней лечения в группе пенициллин + гентамицин или группе цефтриаксона; однако у детей, у которых была неудачная терапия в группе TMP-SMX + гентамицина, было еще 4 случая смерти, в общей сложности 11 (7,7%) в этой группе. Относительный риск смерти через 14 дней после включения в исследование в группе цефтриаксона по сравнению с группой	Когда госпитализация больных детей неосуществима, амбулаторная терапия инъекционными антибиотиками является эффективным вариантом. Новокаин пенициллин-гентамицин превосходил TMP-SMX-гентамицин. Цефтриаксон является более дорогостоящим вариантом и может быть менее эффективным, хотя это требует дальнейших исследований	Исследование не было полностью ослеплено Использовались только клинические критерии, не было



1,69, 95% доверительный интервал 0,89-3,23) к 14 дням в группе пенициллина и гентамицина было 2 смерти, 3 - в группе цефтриаксона и 11 в группе TMP-SMX-гентамицина [относительный риск 5,58, доверительный интервал 95%: 1,26-24,72 (группа 3 против 1)].

пенициллин + гентамицин составлял 1,50 (95% ДИ: 0,25-8,84); Относительный риск смертности в группе TMP-SMX + гентамицин через 14 дней после регистрации по сравнению с группой пенициллин + гентамицин была статистически значимой при 5,58 (95% ДИ: 1,26-24,72)
Группа TMP-SMX + гентамицин по-прежнему имела более высокую степень неудачи лечения, чем группа пенициллин + гентамицин после 7 дней терапии (относительный риск 1,84, 95% ДИ: 0,98-3,44), но не достигла статистической значимости.
Однако в 14 дней относительный риск смерти у младенцев, получавших TMP-SMX и гентамицин, был значительно выше (относительный риск 4,78, 95% ДИ: 1,07-



21,41), чем у пациентов, получавших новокаин-пенициллин и гентамицин в модифицированном анализе. В группе пенициллина и гентамицина было значительно больше отказов [14 (9,7%)] по сравнению с группой цефтриаксона [5 (3,4%)] (относительный риск 2,80, 95% ДИ: 1,04-7,57) и группе TMP-SMX + гентамицин [5 (3,5%)] (RR 2,76, 95% ДИ: 1,02-7,47)

Berkowitz, 2015 [5]

Эмпирическая монотерапия β-лактамом антибиотиком (n = 101) превосходит комбинационную терапию β-лактамов и аминогликозидов (n = 103) в течение по меньшей мере 48 часов до того, как были известны данные о чувствительности

Время, необходимое для достижения отсутствия высеваания патогенов из крови: нет статистически значимой разницы во времени до отсутствия высеваания патогенов из крови между двумя группами. Средняя продолжительность антимикробной терапии до отсутствия высеваания из крови составляла 3 дня (sd 1,1 дня для

Сравнивалась летальность среди пациентов, получавших монотерапию, и пациентов, получавших комбинационную терапию: нет существенной разницы в 7-дневной и 30-дневной летальности или по частоте перевода в отделения интенсивной терапии между группами

Комбинированная терапия β-лактамом и аминогликозидом не превосходила монотерапию только β-лактамом для борьбы с бактериемией *Enterobacteriaceae* у детей и молодых людей (P = 0,86).

Пациенты с онкологическими заболеваниями чаще получали комбинированную терапию (38% против 16%, P <0,001); пациенты с патологией ЖКТ и пациенты, получавшие парентеральное питание, чаще получали монотерапию (58% против 39%, P = 0,006 и 54% против 37%, P = 0,013, соответственно).



		монотерапии и 1,2 дня для комбинированной терапии.			Коинфекция с другими энтеробактериями достоверно влияла на исход
Cantey, 2015 [6]	<p>Эмпирические схемы антибиотиков для детей первого года жизни</p> <p>Либо ампициллин/гентамицин (n = 116, 44%), либо цефалоспорин третьего поколения (n = 149; 56%). У 126 детей в возрасте 28 дней или младше с признаками тяжелой бактериальной инфекции чаще использовался ампициллин/гентамицин (n = 98; 78%); у 139 детей старше 28 дней эмпирическая терапия проводилась преимущественно цефалоспорином третьего поколения (n = 121; 87%). Двенадцать детей (5%) получали ванкомицин.</p>	<p><i>Эффективная чувствительность к антибиотикам</i></p> <ul style="list-style-type: none">• При отсутствии подозрения на менингит схемы ампициллин / гентамицин и цефалоспорин третьего поколения были эффективным эмпирическим выбором для 96% и 97% детей соответственно (P = 0,78). Ампициллин и гентамицин, с цефалоспоринами третьего поколения, зарезервированные для случаев менингита, обеспечили бы эффективное перекрытие возбудителей у 98,5% детей, при этом в 4,3% случаев спектр действия был	<p><i>Необоснованная антибактериальная терапия с учетом чувствительности.</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Исходя из восприимчивости in vitro и инфицированного компартмента (ов), 67% использования цефалоспоринов третьего поколения и 12 из 12 (100%) курсов ванкомицина были излишне широкими в сравнении с ампициллином/гентамицином.• В 57% случаев терапия цефалоспоринами третьего поколения была продолжена, несмотря на результаты	<p>Ампициллин / гентамицин остается эффективным эмпирическим режимом для детей в возрасте 60 дней или младше с подозрением на тяжелую бактериальную инфекцию. Использование цефалоспоринов третьего поколения при подозрении на менингит является целесообразным, но должен быть быстро выполнен анализ спинномозговой жидкости.</p>	<p>Монотерапия цефалоспорином третьего поколения могла быть менее эффективной для новорожденных в этой когорте. Это связано с высеиванием <i>Enterococcus faecalis</i> (7,5% идентифицированных патогенов), которые по своей природе устойчивы к цефалоспоринам</p>



		<p>бы неоправданно широк</p> <ul style="list-style-type: none">• Цефалоспорины третьего поколения с ампициллином были бы эффективны для 98,5% детей для 83,8%. случаев спектр действия был бы неоправданно широк• Монотерапия цефалоспоринами третьего поколения была менее эффективна, чем комбинация ($P < 0.001$)	<p>чувствительности, которые позволяли проведение деэскалационной терапии, что привело к 511 дополнительным дням терапии цефалоспоринами третьего поколения.</p>		
Sick, 2014 [7]	<p>Дети, получающие эмпирическую комбинированную терапию в сравнении с эмпирической монотерапией</p>	<p>Летальность в течение 10 дней после первой положительной культуры крови:</p> <ul style="list-style-type: none">• Десятидневная летальность была одинаковой между группами (отношение шансов, 0,84, 95% ДИ, 0,28 до 1,71). При оценке 10-дневной летальности не было	<p><i>Продолжительность бактериемии:</i> Средняя продолжительность бактериемии у детей в группах монотерапии и комбинированной терапии составила 1,9 и 2,1 дня: не было существенной разницы в длительности бактериемии в сопоставленных образцах</p>	<p>Не отмечалось улучшения показателя 10-дневной летальности у детей с грамотрицательной бактериемией, получающих эмпирическую β-лактаманную и аминогликозидную комбинированную терапию по сравнению с монотерапией β-</p>	<p>Дети, получающие комбинированную терапию, более склонны к иммунодефициту, чаще имели глубокую нейтропению, центральную линию в первый день бактериемии и продолжали получать комбинированную терапию после получения данных о чувствительности.</p>



	<p>положительного влияния на выживание для тяжелобольных (педиатрический риск смертности III баллов ≥ 15) или пациентов с глубокой нейтропенией (абсолютное количество нейтрофилов ≤ 100 клеток / мл), получавших комбинированную терапию</p> <ul style="list-style-type: none">• Положительное влияние на выживание наблюдалось при назначении эмпирической комбинированной терапии у детей, высевающих из кровотока грамотрицательные микроорганизмы с множественной лекарственной устойчивостью - (n = 46) (отношение	<p>даже после коррективовки на время удаления центральной линии или дренажа при внутрибрюшных абсцессов (20,51 дней, 95% ДИ 22,22 - 1,48 дня). Незначительная тенденция к увеличению продолжительности бактериемии отмечалась у пациентов, получавших монотерапию β-лактамом (0,85 дня, 95% ДИ, 20,04-2,10 дней), у которых была бактериемия грамотрицательными микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью</p>	<p>лактамом, если только бактериемический эпизод не был связан с организмом с множественной лекарственной устойчивостью.</p>	<p>Не оценивались побочный эффекты аминогликозидов.</p>
--	--	---	--	---



		шансов 0,70, 95% ДИ 0,51-0,84).			
Tamma, 2013 [8]	Терапия только одним β-лактамым препаратом (n = 342) лучше комбинированной терапии β-лактами и аминогликозида (n = 537) в течение по меньшей мере 48 часов до того, как были даны о чувствительности	30-дневная летальность: 41 летальный исход (7,6%) при комбинированной терапии и 23 (6,7%) при монотерапии (P = .61) нет связи между комбинированной терапией и 30-дневной летальностью (отношение шансов, 0,98, 95% ДИ , 0,93-1,02, P = 0,27)	<i>Нефротоксичность, классифицированная в соответствии с критериями RIFLE для детей.</i> 170 пациентов (19,3%) с признаками острой почечной недостаточности, в том числе 135 (25,1%) и 35 (10,2%) при комбинированной терапии и монотерапии, соответственно. Пациенты, получавшие комбинированную терапию, имели примерно вдвое больше шансов нефротоксичности по сравнению с теми, кто получал монотерапию (отношение шансов, 2,15, 95% ДИ, 2,09-2,21).	Риск смертности у педиатрических пациентов с грамотрицательной бактериемией, леченных монотерапией β-лактамом, сопоставим с теми, кто лечится комбинированной (β-лактамной и аминогликозидной) терапией. Использование монотерапии β-лактамом для грамотрицательной бактериемии у педиатрических пациентов уменьшает нефротоксичность без ущерба для выживания.	Пациенты, получавшие комбинированную терапию, с большей вероятностью требовали перевода в ОРИТ, использование вазопрессоров или ИВЛ, имели центральную венозную линию более 72 часов после получения первого положительного результата в культуре крови (OR, 2.11, 95% ДИ, 2.07 -2,15 скорректированная модель), имели онкологическую патологию бактериемию <i>Pseudomonas</i> . Пациенты с уросепсисом гораздо чаще получали монотерапию (P = 0,01)
Tewari, 2014 [9]		<i>Неэффективность лечения (изоляция культуры крови, устойчивый к выделенному антибиотику или прогрессирование</i>	<i>вторая инфекция, требующая антибиотиков в течение 1 недели после прекращения антибактериальной терапии, летальность</i>	Авторы сделали вывод, что монотерапия амикацином не приводит к более высокой частоте неэффективной терапии по сравнению с пиперациллином/-	Только несколько подтвержденных бактериемий (n = 5)



		<p><i>заболевания, требующее изменения антибактериальной терапии, в виде сохраняющегося шока, ухудшения респираторного дистресса, коагулопатии, вздутия живота, гипогликемии, низкой активности и нестабильной температуры).</i></p> <p>Частота неэффективной терапии при использовании амикацина или пиперациллина/тазобактама была очень низкой (n = 3 (3,2%) и n = 2 (2,1%), соответственно (p = 0,44))</p>	<p><i>от всех причин на 7-й и 28-й день с момента рождения и эпизоды доказанной грибковой инфекции в течение 28 дней с момента рождения</i></p> <p>нет повышенного риска или значительной разницы в распространенности второй инфекции в течение 7 дней после прекращения антибактериальной терапии, нет различий в заболеваемости грибковым сепсисом и разницы в летальности от всех причин на 7-й день и 28-й день между двумя исследуемыми группами (p> 0,4)</p>	<p>тазобактом (p> 0,01). Оба антибиотика были эффективны в качестве монотерапии у детей с риском раннего неонатального сепсиса</p>	
Ramsamy, 2014 [10]	<p>Дети были распределены на две группы: Клоксациллин + Амикацин (n = 40, группа I) Или Цефотаксим + Гентамицин (n = 50, группа II) Терапия проводилась 10 дней</p>	<p>Внутрибольничная летальность и осложнения, в том числе шок, ДВС, ацидоз, почечная недостаточность и повторная госпитализация в течение 2 недель после выписки.</p>	<p><i>Неэффективность терапии, грибковые инфекции, длительность пребывания в стационаре, анализ затрат и проблемы при последующем наблюдении</i></p> <p>Высевание неальбиантных форм</p>	<p>Авторы сделали вывод, что не было существенной разницы между двумя схемами антибактериальной терапии в отношении исхода позднего неонатального сепсиса</p>	<p>Результаты не ясны и не соответствуют планируемому первичному результату. Низкое качество данных</p>



		<p>Осложнения, продолжительность пребывания в больнице, неэффективность терапии, повторная госпитализация и стоимость были, по существу, одинаковыми в обеих группах и не были статистически значимых по отношению к результату.</p> <p>Повышенная летальность в случаях с септициемией, менингитом и пневмонией в группе II по сравнению с группой I, но разница не была статистически значимой.</p> <p>Число детей с осложнениями в группе II было больше, чем в группе I, но разница не была статистически значимой</p>	<p><i>Candida spp</i> у 3 их 18 новорожденных</p> <p>Из 36 выписанных детей в группе II девять (25%) были осложнения в виде нарушения тонуса или гидроцефалии или признаков хронического заболевания легких по сравнению с двумя (5,5%) в группе I. ($p < 0,05$). - Средняя стоимость антибиотиков на одного ребенка в группах I и II составляла 70 рупий и 72,50 рупий соответственно</p>		
<p>Vibi, 2012 [11]</p>	<p>181 пациент получал ампициллин + гентамицин в качестве первой линии</p> <p>2 пациента, получали цефтриаксон + гентамицин, первая линия</p>	<p>Летальность 7 пациентов из группы ампициллин + гентамицин умерли, (коэффициент выживаемости 96%).</p> <p>Ни один из двух пациентов, получавших</p>	<p><i>46 (25%) пациентов потребовали изменения антибактериальной терапии на комбинацию внутривенного цефтриаксона и гентамицина вследствие отсутствия эффекта от</i></p>	<p>Авторы сделали вывод, что сочетание ампициллина и гентамицина в качестве антибиотиков первой линии для лечения сепсиса у детей даже вне неонатального возраста</p>	<p>Низкое качество данных и интерпретация. Метод не указан. Не указан метод статистической обработки у двух больных</p>



46 (25%) получали цефтриаксон + гентамицин в качестве второй линии	цефтриаксон и гентамицин (p = 1,00), в качестве антибиотиков первой линии не умер. Все пациенты, которые умерли, получили антибиотики второй линии из-за клинического ухудшения	<i>ампициллина и гентамицина</i>	очень эффективно, и связано с более низкой летальностью	Дизайн также вызывает сомнения, поскольку не было определено четкого результата
Chong, 2013 [12]	Переход на пиперациллин / тазобактам против ампициллина и - гентамицина в качестве эмпирической терапии при подозрении на ранний неонатальный сепсис у новорожденных ≤ 1500 г <i>В группах оценивали сочетанную морбидность и летальность, частоту сепсиса, наличие открытого артериального протока, леченного ибупрофеном или оперативным методом, наличие некротизирующего энтероколита (НЭК), вентилятор-ассоциированной пневмонии (определяемой в соответствии с критериями Vermont Oxford), тип сыпи (сыпь от подгузника или системная сыпь - сыпь вне области подгузника):</i> <ul style="list-style-type: none">• Значительное снижение частоты НЭК при	<i>Нейтропения, тромбоцитопения, повышенная или критически низкая глюкоза, аномальный кальций, аномальный натрий, креатинин, прямой билирубин, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза или щелочная фосфатаза в 1, 2 и 7 дни</i> Значительное увеличение средних значений щелочной фосфатазы, на фоне использования пиперациллина/тазобактама (увеличение показателя выше нормы не отмечено). Более низкие средние значения кальция как в как при согласованном и	Использование пиперациллина/тазобактама в качестве исходного антибиотика для эмпирической терапии у детей с очень низким весом при рождении не было связано с неблагоприятными микробиологическими последствиями. Не было никаких серьезных заболеваний. Результаты были лучше у детей весом ≤ 1500 г, получавших пиперациллин / тазобактам, по сравнению с ампициллином и гентамицином.	Пациенты с колонизацией MRSA были исключены из этого исследования, так как их лечили ванкомицином во время эмпирической фазы терапии Ретроспективное исследование Время вмешательства коррелировало со снижением частоты НЭК и сыпи



		<p>использовании пиперациллина/тазобактама в сравнении с терапией с помощью ПТ-терапии по сравнению с терапией аминогликозидами</p> <ul style="list-style-type: none">• Меньшее количество сыпи при лечении пиперациллином/тазобактамом.• Более высокая частота поздних инфекций во время лечения ампициллином/гентамицином в сравнении с пиперациллином/тазобактамом, но ни одна из групп не достигла статистической значимости после коррекции Бонферрони.	несогласованном когортном сравнении.		
Rodriguez-Guerineau, 2013 [13]	Добавление рифампицина к ванкомицину для позднего неонатального	<i>Разрешение инфекции, отрицательная культура крови. Бактериemia сохранялась в медиане 9</i>	<i>Побочные эффекты (для ванкомицина нефротоксичность, ототоксичность,</i>	Авторы пришли к выводу, что полученные данные подтверждают безопасность и	Ретроспективное исследование.



<p>сепсиса вызванного CoNS (терапевтическая эффективность этой комбинации заключается в способности ванкомицина предотвращать появление резистентности к рифампицину и внутриклеточному эффекту рифампицина, который будет действовать синергически с ванкомицином, улучшая его бактерицидную активность)</p>	<p>(диапазон 6-19) дней до начала рифампицина. Бактериemia была разрешена во всех случаях применения ванкомицина и -рифампицина без серьезных побочных эффектов. во всех случаях применения ванкомицина и -рифампицина посевы крови, взятые между 24 и 72 ч после начала рифампицина, стали стерильными. Средняя продолжительность лечения ванкомицином-рифампицином составила 9,4 дня (медиана 10 дней, диапазон 5-13)</p>	<p>нейтропения, синдром красного человека после быстрой инфузии и местный флебит, для рифампицина нарушение функции печени, сыпь или повышенный азот мочевины крови) Серьезных побочных эффектов не было.</p>	<p>эффективность комбинации ванкомицина и рифампицина для лечения стойкой бактериемии CoNS у недоношенных новорожденных. Необходимы дальнейшие исследования.</p>	<p>Схемы антибактериальной терапии до рифампицига: ванкомицин + амикацин до начала рифампицина: +у некоторых пациентов: цефотаксим, меропенем при грам-отрицательной инфекции + метронидазол для 3 новорожденных с признаками НЭК. 8 мальчиков/2 девочки. Большинство инфекций были признаны инфекциями, связанными с центральным венозным катетером, после исключения других источников инфекции</p>
---	---	---	--	---



Таблица 1с.

Описание исследования

Автор и год публикации	Микроорганизмы	Устойчивость и чувствительность
AFRINEST group, 2015[1]	Непригодно	Непригодно
AFRINEST group, 2015 [2]	Непригодно	Непригодно
Vaqui, 2015 [3]	Непригодно	Непригодно
Zaidi, 2012 [4]	Положительная культура крови (11 из 218 (5%)) Грамотрицательные бациллы (8) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (4)	
Berkowitz, 2015 [5]	<i>Klebsiella</i> spp	В 11 из 78 (14%) <i>Klebsiella</i> spp была идентифицирована множественная лекарственная устойчивость, которая включала 7 продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра, 1 предполагаемого продуцента цефалоспорины (<i>ampC</i>) и 3 предполагаемых производителей карбапенемаз (КРС) по критериям клинического и лабораторного стандартов.
	<i>E. coli</i>	11 из 73 (15%) были идентифицированы <i>E. coli</i> как продуценты бета-лактамаз расширенного спектра
	<i>Enterobacter</i> spp	13 из 53 (25%) <i>Enterobacter</i> spp, которые включали в себя 10 продуцентов цефалоспоринов и 3 продуцента бета-лактамаз расширенного спектра и цефалоспоринов.
Cantey, 2015 [6]	_____	Нет метициллин резистентного <i>Staphylococcus Epidermidis</i> , нет ванкомицин резистентного <i>Enterococcus</i> , нет устойчивых к пенициллину <i>Streptococcus Pneumoniae</i>



	Бета-лактамазы расширенного спектра грамотрицательный (n=4)	
	<i>E. coli</i> and стрептококк группы В (преобладающий)	
	<i>Enterococcus faecalis</i> (n = 20)	
Sick, 2014 [7]	MDRGN (полirezистентные грамотрицательные) <i>E. coli</i> or <i>Klebsiella</i> spp (n = 12) <i>Pseudomonas</i> spp (n = 15) <i>Enterobacter</i> spp (n = 14) <i>Citrobacter</i> spp (n =2) <i>Serratia marcescens</i> (n = 3)	83% восприимчивость к Меропенему, 38% восприимчивость к Цефтриаксону, 66% восприимчивость к Цефепиму
Tamma, 2013 [8]	<i>Klebsiella</i> spp (27.5%)	
	<i>Pseudomonas</i> spp (22%)	
	<i>E. coli</i> (16.6%)	
	<i>Acinetobacter baumannii</i> (5.9%)	
	<i>Serratia marcescens</i> (5.9%)	
	<i>Citrobacter</i> spp (3.8%)	
	<i>Proteus mirabilis</i> (5%)	
Tewari, 2014 [9]	<i>K. pneumoniae</i> (n=1)	Чувствительный к выделенному антибиотику (не определен)



	<i>E. coli</i> (n=1)	Чувствительный к выделенному антибиотику (не определен)
	<i>Enterobacter cloacae</i> (n=2)	Не чувствительный к выделенному антибиотику (не определен)
	<i>P. aeruginosa</i> (n=1)	Чувствительный к выделенному антибиотику (не определен)
Ramasamy, 2014 [10]	CoNS (26.67%) (Коагулазо-негативный стафилококк) <i>E. coli</i> (13.33%)	Чувствителен к Ванкомицину, Тетрациклину, Оксациллину, Цефтриаксону
	<i>S pneumoniae</i> (13.33%)	
	<i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S aureus</i> , micrococci, enterococci, MRSA, <i>Enterobacter</i> species (6.7%)	<i>K. pneumoniae</i> and <i>P. aeruginosa</i> чувствителен Амикацин и Меропенем
Bibi, 2012 [11]	CoNS (2) (Коагулазо-негативный стафилококк)	Пациент умер; чувствителен к схеме Цефтриаксон + Гентамицин
	<i>Streptococcus</i> spp (3)	
	<i>Staphylococcus aureus</i> (1)	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (1)	
	<i>Pseudomonas</i> spp (2)	
	<i>Klebsiella</i> spp (1)	
	<i>Salmonella typhi</i> (1)	
	<i>Acinetobacter</i> spp (1)	
	<i>Moraxella</i> spp (1)	
	Стрептококк группы В	Все чувствительны к Пиперациллин/Тазобактам.



Chong, 2013 [12]	<i>E. coli</i>	Все резистентны к ампициллину. Все чувствительны к Пиперациллин/Газобактам.
	<i>Citrobacter</i> spp.	Все резистентны к Ампициллину. Все чувствительны к Пиперациллин/Газобактам.
	<i>Pseudomonas</i> spp	1 устойчив к схеме Апициллин + Гентамицин. Остальные чувствительны к Пиперациллин/Газобактам.
Rodriguez-Guerineau, 2013 [13]	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (3)	
	CoNS (Коагулазо-негативный стафилококк) не типированный	



Таблица 1d.

Дозировки препаратов

Автор и год публикации	Препарат 1 (%). Путь введения, частота и доза.	Препарат 2 (%). Путь введения, частота и доза.	Препарат 3 (%). Путь введения, частота и доза.	Препарат 4 (%). Путь введения, частота и доза.	Препарат 5 (%). Путь введения, частота и доза.	Препарат 6 (%). Путь введения, частота и доза.	Препарат 7 (%). Путь введения, частота и доза.
AFRINEST group, 2015[1]	Гентамицин В/М Новорожденные < 7 дней: 4 мг/кг Новорожденные ≥ 7 дней: 7.5 мг/кг однократно в день	Новокаин-бензилпенициллин В/М 50 000 ЕД/кг однократно в день	Амоксициллин PER OS Новорожденные < 2 кг: 75 мг/кг/день Новорожденные ≥ 2 кг: 100 мг/кг/день деленные на 2 дозы				
AFRINEST group, 2015 [2]	Гентамицин В/М Новорожденные < 7 дней: 4 мг/кг Новорожденные ≥ 7 дней: 7.5 мг/кг однократно в день	Новокаин-бензилпенициллин В/М 50 000 ЕД/кг однократно в день	Амоксициллин PER OS Новорожденные < 2 кг: 75 мг/кг/день Новорожденные ≥ 2 кг: 100 мг/кг/день деленные на 2 дозы				
Vaqui, 2015 [3]	Гентамицин В/М 4 мг/кг - 6.5 мг/кг Однократно в день	Новокаин-бензилпенициллин В/М 40 000 - 50 000	Амоксициллин PER OS 75 мг/кг/день - 100 мг/кг/день деленные на 2 дозы				



		ЕД/кг однократно в день					
Zaidi, 2012 [4]	Гентамицин В/М 5 мг/кг, однократно в день	Новокаин- пенициллин В/М 50 000 ЕД/кг однократно в день	Цефтриаксон В/М 50 мг/кг, однократно в день	(TMP-SMX) PER OS 10 мг/кг/ день деленные на 2 дозы			
Berkowitz, 2015 [5]	Меропенем (31%) [НС] [НС, НС]	Цефтазидим (28%) [НС] [НС, НС]	Цефтазидим (17%) [НС] [НС, НС]	Цефтриаксон (15%) [НС] [НС, НС]	Пиперациллин/ тазобактам (7%) [НС] [НС, НС]	Цефутоксим (2%) [НС] [НС, НС]	Аминогликозид [НС] [НС, НС]
Cantey, 2015 [6]	Ампициллин [НС] [НС, НС]	Гентамицин [НС] [НС, НС]	Цефалоспорины третьего поколения [НС]				
Sick, 2014 [7]	Гентамицин (90%) 2.5 мг/кг every 8 hours	Амикацин (10%) 5 to 7.5 мг/кг каждые 8 часов	Пиперациллин- тазобактам . В соответствии с рекомендациям и по ведению инфекций кровеносного русла в неонатологии и педиатрии	Цефтриаксон В соответствии с рекомендациям и по ведению инфекций кровеносного русла в неонатологии и педиатрии	Цефепим. В соответствии с рекомендациям и по ведению инфекций кровеносного русла в неонатологии и педиатрии	Меропенем. В соответствии с рекомендациям и по ведению инфекций кровеносного русла в неонатологии и педиатрии	
Tamma, 2013 [8]	Пиперациллин- тазобактам (37.3%) [НС] [НС, НС]	ceftriaxone(30.8) [НС] [НС, НС]	Цефепим гидрохлорид (15.0%) [НС] [НС, НС]				
Tewari, 2014 [9]	Пиперациллин- тазобактам	Амикацин (50%) [НС] [НС, НС]					



	(50%) [НС] [НС, НС]						
Ramasamy, 2014 [10]	Слоxacillin [НС] [НС, НС]	Амикацин [НС] [НС, НС]	Цефотаксим [НС] [НС, НС]	Гентамицин [НС] [НС, НС]			
Bibi, 2012 [11]	Ампициллин [НС] [НС, НС]	Гентамицин [НС] [НС, НС]	Цефтриаксон [НС] [НС, НС]				
Chong, 2013 [12]	Ампициллин [НС] [НС, НС]	Гентамицин [НС] [НС, НС]	Пиперацillin- тазобактам [НС] [НС, НС]				
Rodriguez- Guerineau, 2013 [13]	Ванкомицин: 10 мг/кг, каждые 8 часов или 10 мг/кг, каждые 12 часов или 10 мг/кг, каждые 18 часов в зависимости от возраста и сроков гестации	Рифампицин: 5 мг/кг, каждые 12 часов					

НС – не специфично

REFERENCES

1. African Neonatal Sepsis Trial g, Tshefu A, Lokangaka A et al. Simplified antibiotic regimens compared with injectable procaine benzylpenicillin plus gentamicin for treatment of neonates and young infants with clinical signs of possible serious bacterial infection when referral is not possible: a randomised, open-label, equivalence trial. *Lancet* 2015; 385: 1767-1776.
2. African Neonatal Sepsis Trial g, Tshefu A, Lokangaka A et al. Oral amoxicillin compared with injectable procaine benzylpenicillin plus gentamicin for treatment of neonates and young infants with fast breathing when referral is not possible: a randomised, open-label, equivalence trial. *Lancet* 2015; 385: 1758-1766.
3. Baqui AH, Saha SK, Ahmed AS et al. Safety and efficacy of alternative antibiotic regimens compared with 7 day injectable procaine benzylpenicillin and gentamicin for outpatient treatment of neonates and young infants with clinical signs of severe infection when referral is not possible: a randomised, open-label, equivalence trial. *Lancet Glob Health* 2015; 3: e279-287.
4. Zaidi AK, Tikmani SS, Warrach HJ et al. Community-based treatment of serious bacterial infections in newborns and young infants: a randomized controlled trial assessing three antibiotic regimens. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 667-672.
5. Berkowitz NM, Spaeder MC, DeBiasi RL et al. Empiric Monotherapy Versus Combination Therapy for Enterobacteriaceae Bacteremia in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 1203-1206.
6. Cantej JB, Lopez-Medina E, Nguyen S et al. Empiric Antibiotics for Serious Bacterial Infection in Young Infants: Opportunities for Stewardship. *Pediatr Emerg Care* 2015; 31: 568-571.
7. Sick AC, Tschudin-Sutter S, Turnbull AE et al. Empiric combination therapy for gram-negative bacteremia. *Pediatrics* 2014; 133: e1148-1155.
8. Tamma PD, Turnbull AE, Harris AD et al. Less is more: combination antibiotic therapy for the treatment of gram-negative bacteremia in pediatric patients. *JAMA Pediatr* 2013; 167: 903-910.
9. Tewari VV, Jain N. Monotherapy with amikacin or piperacillin-tazobactam empirically in neonates at risk for early-onset sepsis: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr* 2014; 60: 297-302.22
10. Ramasamy S, Biswal N, Bethou A, Mathai B. Comparison of two empiric antibiotic regimen in late onset neonatal sepsis--a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr* 2014; 60: 83-86.
11. Bibi S, Chisti MJ, Akram F, Pietroni MA. Ampicillin and gentamicin are a useful first-line combination for the management of sepsis in under-five children at an urban hospital in Bangladesh. *J Health Popul Nutr* 2012; 30: 487-490.
12. Chong E, Reynolds J, Shaw J et al. Results of a two-center, before and after study of piperacillin-tazobactam versus ampicillin and gentamicin as empiric therapy for suspected sepsis at birth in neonates \leq 1500 g. *J Perinatol* 2013; 33: 529-532.
13. Rodriguez-Guerineau L, Salvia-Roiges MD, Leon-Lozano M et al. Combination of vancomycin and rifampicin for the treatment of persistent coagulase-negative staphylococcal bacteremia in preterm neonates. *Eur J Pediatr* 2013; 172: 693-697.