

ЗАТВЕДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
від _____ № _____

**НОВИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ
ЛІКУВАННЯ ІНВАЗИВНОЇ ГРИБКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ ПРИ БОЙОВИХ
ПОРАНЕННЯХ
(бойова травма)**

2025

Зміст	
Зміст.....	2
Передмова мультидисциплінарної робочої групи	3
Розробники:	4
Перелік скорочень.....	6
РЕЗЮМЕ ЗМІН	7
Вихідна інформація.....	7
Оцінка і лікування	8
Діагностичні критерії	9
Місцеве лікування.....	9
Дебридмент та протигрибкова терапія	10
Біопсія тканин в операційній.....	13
Обов'язки персоналу операційної.....	14
Обов'язки персоналу патологічної лабораторії	14
Моніторинг покращення показників (далі - ПП)	15
Цільова популяція	15
Мета (очікувані результати)	15
Кількісні показники результативності/дотримання рекомендацій	15
Джерело даних	15
Системна звітність і частота звітування	15
Література.....	17
ДОДАТОК А. Приклади підозрілих ран	20
ДОДАТОК В. Операційний протокол висічення травматичного поранення	22
ДОДАТОК С. Класифікація Bastion травми нижньої кінцівки.....	25
ДОДАТОК D. Додаткова інформація щодо застосування за незатвердженими показаннями згідно з CPG	26

Передмова мультидисциплінарної робочої групи

Цей новий клінічний протокол медичної допомоги (далі – НКПМД) розроблено відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами). НКПМД - це клінічні рекомендації, обрані Міністерством охорони здоров'я України для застосування на території України як клінічного протоколу без проходження процедури адаптації; визначають процес надання медичної допомоги при певному захворюванні; затверджуються Міністерством охорони здоров'я України як текст НКПМД.

Рекомендації з клінічної практики JOINT TRAUMA SYSTEM (далі – JTS) спрямовані на зниження захворюваності та смертності, а також на підвищення виживаності всіх пацієнтів із травмами у воєнний і мирний час. Зазначено організаційний підхід для надання медичної допомоги пацієнтам із бойовими і небойовими травмами впродовж усього періоду лікування.

НКПМД «**Лікування інвазивної грибової інфекції при бойових пораненнях (бойова травма)**» є перекладом JOINT TRAUMA SYSTEM НАСТАНОВИ З КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ (JTS CPG) *Invasive Fungal Infection in War Wounds (CPG ID: 28) Інвазивна грибова інфекція при бойових пораненнях (ідентифікатор CPG: 28)*.

Ця настанова надає конкретні рекомендації щодо лікування травм на різних етапах надання медичної допомоги, з акцентом на спеціалізовану медичну допомогу, що були опубліковані 1 листопада 2012 року, а у 2023 році були оновлені рекомендації щодо епідеміології ран інвазивної грибової інфекції (далі - ІГІ) для включення результатів хірургічного втручання та загоєння ран; додавання панфунгальної полімеразної ланцюгової реакції (далі - ПЛР) як потенційного швидкого методу молекулярної діагностики; оновлення щодо застосування внутрішньовенного вориконазолу пацієнтам із порушенням функції нирок; оновлення щодо застосування посаконазолу; додавання ісавуконазолу як формоактивного триазолу; додавання міркувань щодо обробки зразків тканини для збільшення виходу культури грибів (тобто *Mucor*); оновлено в липні 2021 року щодо розведеного розчину гіпохлориту натрію 0,5%.

Слід зазначити, що на момент розробки НКПМД лікарські засоби ісавуконазол, 0,5% водний розчин нітрату срібла, ністатин у лікарській формі порошку для місцевого застосування в Україні не зареєстровані.

Застосування антибактеріальних лікарських засобів в Україні має здійснюватися відповідно до галузевих стандартів медичної допомоги. На момент

розробки даного НКПМД затверджено: Стандарт медичної допомоги «Профілактика інфекційних ускладнень бойових поранень антибактеріальними лікарськими засобами на догоспітальному етапі», Стандарт «Парентеральна периопераційна антибіотикопрофілактика», Стандарт медичної допомоги «Рациональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою».

Розробники:

Дубров Сергій Олександрович	директор комунального неприбуткового підприємства «Київська міська клінічна лікарня № 12», професора кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, голова робочої групи;
Лінчевський Олександр Володимирович	старший лікар-хірург Військово-медичного управління Служби безпеки України, лікар-хірург медичного центру «Добробут», заступник голови робочої групи з клінічних питань (за згодою);
Гаращук Олександр Віталійович	лікар-нейрохірург відділення політравми комунального неприбуткового підприємства «Київська міська клінічна лікарня № 12» (за згодою);
Григоровський Володимир Валерійович	старший ортопед-травматолог Військово-медичного управління Служби безпеки України (за згодою);
Гуменюк Костянтин Віталійович	головний хірург Збройних Сил України, Командування Медичних сил, полковник медичної служби (за згодою);
Данилюк Олександр Мирославович	лікар-хірург, ординатор лікувального відділення медичної роти 128 окремої гірсько-штурмової Закарпатської бригади, майор медичної служби (за згодою);
Денисюк Максим Володимирович	асистент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
Деркач Роман Володимирович	головний лікар державної установи «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Спіцин Віталій Євгенович	лікар-анестезіолог Військово-медичного управління Служби безпеки України, лікар-анестезіолог медичного центру «Добробут» (за згодою);

Ульянова завідувач відділу посттравматичної патології ока державної
 Надія установи «Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені
 Анатоліївна В.П. Філатова Національної академії медичних наук України»
 (за згодою);

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко заступник директора - начальник управління стандартизації
 Оксана Іванівна медичної та реабілітаційної допомоги Департаменту стандартів
 у сфері охорони здоров'я державного підприємства
 «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я
 України», заступник голови робочої групи з методологічного
 супроводу.

JOINT TRAUMA SYSTEM НАСТАНОВИ З КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ (JTS CPG)		
	Інвазивна грибкова інфекція при бойових пораненнях Розглядає рекомендації щодо розпізнавання та комплексного лікування інвазивної грибкової інфекції при бойових пораненнях.	
Автори		
COL Roseanne Ressler, MC, USA Lt Col Remealle A. How, USAF, MC Leopoldo C. Cancio, MD, FACS David R. Tribble, MD DrPH CDR Shane D. Jensen, MC, USN Kaitlin A. Pruskowski, PharmD COL Benjamin K. Potter, MC, USA BG Clinton K. Murray, MC, USA COL Jennifer M. Gurney, MC, USA		CAPT Carlos J. Rodriguez, MC, USN CDR Elliot M. Jessie, MC, USN Surg CDR Mansoor Khan, Royal Navy CAPT Mark E. Fleming, MC, USN Lt Col Wade T. Gordon, USAF, MC Col Stacy A. Shackelford, USAF, MC
Дата першої публікації: 1 листопада 2012 р.	Дата публікації: 17 липня 2023 р.	Нова редакція CPG замінює редакцію від 04 серпня 2016 р.

Перелік скорочень

ІГІ	інвазивна грибкова інфекція
НКПМД	новий клінічний протокол медичної допомоги
ПЛР	полімеразно-ланцюгова реакція
ПП	покращення показників
DoDTR	Department of Defense Trauma Registry - Реєстр травм Міністерства оборони
IDCRP	Програма клінічних досліджень інфекційних захворювань
FDA	Управлінням з контролю якості продуктів харчування і лікарських засобів США
JTS	JOINT TRAUMA SYSTEM
GMS	метенамід срібла за Гоморі
PAS	реагент Шиффа
TIDOS	Trauma Infectious Disease Outcomes Study

РЕЗЮМЕ ЗМІН

1. Оновлення щодо епідеміології ран ІГІ для включення результатів хірургічного втручання та загоєння ран.
2. Додавання панфунгальної ПЛР як потенційного швидкого методу молекулярної діагностики.
3. Оновлення щодо застосування внутрішньовенно вориконазолу пацієнтам із порушенням функції нирок.
4. Оновлення щодо застосування посаконазолу.
5. Додавання ісавуконазолу як формоактивного триазолу.
6. Додавання міркувань щодо обробки зразків тканини для збільшення виходу культури грибів (тобто *Mucor*).
7. Оновлено в липні 2021 року щодо розведеного розчину гіпохлориту натрію 0,5%.

Вихідна інформація

Клінічно значущі інфекції, включно з інвазивними грибковими інфекціями ран (далі - ІГІ), спостерігалися у поранених військовослужбовців сил коаліції з початку нещодавніх конфліктів в Іраку та Афганістані. Впродовж 2009-2010 рр. спостерігалось значне зростання захворюваності на ІГІ серед військовослужбовців з пораненнями, отриманими в Афганістані, що відповідало підвищенню частоти травм від саморобних вибухових пристроїв, отриманих під час пішого патрулювання в провінціях Гільменд і Кандагар. [1-3] Зараження ран пліснявою було пов'язане з регіонами на півдні Афганістану, які характеризуються нижчою висотою, більш високою температурою [4] і водними шляхами.

Особливе клінічне занепокоєння викликав очевидний зв'язок між результатом лікування пацієнта і наявністю ангіоінвазивних цвілевих грибів (наприклад, ряд *Mucorales*, види *Aspergillus* і *Fusarium*), які часто називають «пліснявою». [5,6] Загалом, ІГІ є надзвичайно тяжкими інфекціями, пов'язаними з підвищеною смертністю, ускладненнями (наприклад, ампутацією кінцівок) і тривалою госпіталізацією тих, хто вижив. [2,7-10]

У літературі повідомляється, що рівень смертності серед цивільного населення сягає 38%. [5] Серед військовослужбовців загальний рівень смертності сягав 8% впродовж перших двох років після спалаху інфекції. [11] Травми, отримані під час вибуху, були сильно забруднені уламками (наприклад, ґрунтом, рослинним матеріалом та осколками), а поєднання бактерій та грибів було поширеним явищем. [12-14]

Після виявлення великої кількості випадків ІГІ центр Joint Trauma System у співпраці з Університетом військової служби Програми клінічних досліджень інфекційних захворювань (далі - IDCRP) Trauma Infectious Disease Outcomes Study (далі - TIDOS) розпочав розслідування спалаху. Огляд отриманих даних показав, що найпоширенішими механічними та клінічними чинниками, пов'язаними з ІГІ,

були вибухова травма, травматичні ампутації вище коліна, обширні травми промежини/таза (тенденція спостерігається, але не є статистично значущою) та масивна трансфузія еритроцитарної маси (≥ 20 одиниць впродовж перших 24 годин). [1,2]

Важливо зазначити, що всі пацієнти з ІГІ мали підозрілу рану (тобто нездоровий зовнішній вигляд рани), що визначалася як рецидивний некроз тканин, який виник після щонайменше двох хірургічних висічень. (Додаток А. Приклади підозрілих ран.) [15]

Ускладнення, пов'язані з ІГІ при бойових пораненнях, що можуть включати значну втрату тканин, вимагають раннього хірургічного та протигрибкового лікування пацієнтів, віднесених до групи високого ризику. Пацієнти часто потребують хірургічних ампутацій та/або ревізійних ампутацій, які включають поширення на більш проксимальні рівні (наприклад, транстибіальну до трансфemorальної або трансфemorальну до проксимальної трансфemorальної, дезартикуляцію кульшового суглоба або геміпельвектомію). [16]

Було виявлено, що рани ІГІ з *Mucorales* і грамнегативними бактеріальними супутніми інфекціями мають більший час для закриття рани, що підкреслює необхідність протигрибкової та антибактеріальної терапії. [14]

Хоча стратегії профілактики чітко не визначені, раннє та агресивне висічення нежиттєздатних тканин і видалення забруднень та уламків є загальноприйнятими як найважливіші втручання.

Лікування ІГІ базується на трьох основних принципах:

- 1) висічення інфікованих тканин;
- 2) мінімізація імуносупресії (наприклад, уникнення недостатнього харчування або надмірного переливання продуктів крові);
- 3) використання емпіричних подвійних протигрибкових лікарських засобів (наприклад, амфотерицину В та триазолу широкого спектру дії), якщо є значна підозра на ІГІ. [9]

Рани з ІГІ потребують значно більшої кількості хірургічних (не біля ліжка) санацій порівняно з іншими інфекціями ран. Також є більше змін у рівні ампутації (наприклад, перегляд трансфemorальної ампутації або на геміпельвектомію, або на дезартикуляцію стегна); більша тривалість після травми до закриття рани; і підвищена частота повторних операційних втручань після закриття рани через інфекційні ускладнення або дренаж. [12] Роль місцевої протигрибкової терапії у профілактиці ІГІ не є чітко визначеною, але не було доведено, що місцева терапія має несприятливі місцеві або системні ефекти.

Оцінка і лікування

Найважливішим аспектом оцінки та лікування бойових поранень є розпізнавання нездорових або підозрілих ран з подальшим раннім, агресивним і повторюваним хірургічним висіченням усіх нежиттєздатних тканин і органічних матеріалів.

Після первинного висічення слід оцінити фактори ризику виникнення ІГІ. До визначених факторів ризику належать:

вибухова травма у пішому строю;

негайна травматична ампутація вище коліна або поступовий перехід від ампутації нижче коліна до ампутації через коліно та вище коліна;

обширне ураження в ділянці промежини, сечостатевого органу та/або прямої кишки;

масивна трансфузія більше 20 одиниць еритроцитарної маси впродовж 24 годин після поранення;

великі глибокі опіки часткової або повної товщини (примітка: описано в іншому місці). [17]

Діагностичні критерії

Діагностичні критерії ІГІ

1) наявність травматичного поранення (поранень);

2) рецидивний некроз після щонайменше двох послідовних хірургічних висічень;

3) лабораторні підтвердження грибкової інфекції після принаймні двох хірургічних обробок (тобто, позитивний результат посіву на цвілеві гриби та/або гістопатологічне дослідження, що вказує на інвазію тканин). [9,15] Останній критерій, як правило, неможливо оцінити у військових медичних закладах II або III рівня, тому клінічна підозра є ключовим фактором для раннього втручання;

4) грибкова інфекція рани часто проявляється «тинкторіальними» або змінами кольору рани; раннє виявлення таких змін вимагає повторного огляду досвідченим клініцистом; [18]

5) ІГІ часто діагностують за допомогою рутинного гістопатологічного дослідження зразків тканин. Оцінка ефективності реактивом Шиффа (далі - PAS) і метенамідом срібла за Гоморі (далі - GMS) ІГІ, пов'язаних з бойовою травмою, показала, що обидва фарбування були на 84% узгодженими з частотою помилкових негативних результатів у 44% для PAS і 15% для GMS; однак жодне фарбування не було значно кращим у ідентифікації грибкових елементів. Загалом, немає жодних додаткових переваг для підвищення ефективності діагностики при використанні обох фарб; [19]

6) там, де доступна, панфунгальна ПЛР для ідентифікації нитчастих грибів дає швидку ідентифікацію ІГІ, що може призвести до більш своєчасної та точної діагностики. Порівняно з гістопатологією панфунгальна ПЛР була специфічною (99%), але не такою чутливою (63%); однак чутливість покращилася до 83% у зразках із ділянок з ангіоінвазією. [19]

Місцеве лікування

Розпочніть місцеву протигрибкову терапію пацієнтам, які мають щонайменше три з вищезазначених факторів ризику. [20,22] Немає чітких доказів того, що будь-яке місцеве лікування покращує результати; однак зазвичай використовується

розчин гіпохлорит натрію 0,5%. Використовуйте розчин гіпохлорит натрію 0,5% замість промивання фізіологічним розчином пацієнтам, які відповідають вищевказаним критеріям. [23,24]

Що стосується перев'язок ран у пацієнтів, у яких є підозра щодо ІГІ, не було остаточно доведено, що покращує результати, але використання місцевих протигрибкових лікарських засобів все ще умовно рекомендовано. Варіанти включають абсорбуючі марлеві пов'язки, просочені розчином гіпохлориту натрію 0,5%, розчином нітрату срібла. [20,22-28]

Вакуумне закриття (пов'язки на рани з негативним тиском) не рекомендуються на ранніх стадіях лікування ІГІ або підозри на ІГІ, оскільки потрібні щоденні хірургічні втручання для очищення/промивання, діагностики та контролю джерела.

Використання розчину гіпохлорит натрію 0,5% для профілактики або лікування ІГІ, хоча й широко поширене та не доведена його перевага над фізіологічним розчином або сухою марлею. У Центрі опіків армії США 0,5% водний розчин нітрату срібла, а не розчин гіпохлорит натрію 0,5%, є кращим засобом для лікування відкритих ран із ризиком ІГІ. Встановлені ІГІ можна лікувати ністатином у лікарській формі порошку для місцевого застосування. Нітрат срібла для місцевого застосування не завжди доступний. [29]

Існує стандартний операційний протокол для опису рани, який можна використовувати впродовж всього процесу надання медичної допомоги пацієнтам з підвищеним ризиком виникнення ІГІ. Використання цього операційного протоколу може сприяти ранньому виявленню послідовного некрозу рани (тобто першої ознаки ІГІ) та наведено у Додатку В. Опис класифікації Bastion травми нижньої кінцівки представлено в Додатку С; оцінку за цією класифікацією слід вказати на першій сторінці операційного протоколу.

Дебридмент та протигрибкова терапія

1. Для пацієнтів, яких переводять до будь-якого стратегічного евакуаційного центру III рівня, слід оцінити фактори ризику виникнення ІГІ та за потреби забезпечити реанімаційні заходи. Пацієнту слід виконати хірургічне обстеження, промивання рани та дебридмент (за показаннями) впродовж 6-12 годин після прибуття. Слід розпочати/продовжувати промивання ран розчином гіпохлорит натрію 0,5% та місцеве протигрибкове лікування, як описано вище.

2. Евакуація повинна бути відкладена у пацієнтів, які є клінічно нестабільними та потребують обробки/догляду за раною кожні 6-12 годин. Кожні 24 години перевіряйте пацієнта на відповідність критеріям евакуації. Після цього слід зв'язатися з черговим лікарем-хірургом, щоб оцінити пацієнта та його рани відразу після прибуття на наступний рівень надання медичної допомоги.

3. Після прибуття у військовий медичний заклад IV рівня (тобто регіонального лікувального закладу за межами зони бойових дій) пацієнту слід виконати оперативне обстеження, промивання рани та дебридмент (за показаннями) впродовж 6-12 годин. У закладі IV рівня гістопатологічні та мікробіологічні зразки слід взяти у всіх пацієнтів із щонайменше трьома факторами ризику та з клінічною підозрою ПІ. Місцеву протигрибкову терапію слід продовжувати.

4. Після прибуття у військовий медичний заклад пацієнту слід виконати хірургічне обстеження, промивання рани та дебридмент впродовж 6-12 годин. Гістопатологічне та мікробіологічне дослідження слід проводити у всіх пацієнтів з принаймні трьома факторами ризику виникнення ПІ та/або з нездоровим зовнішнім виглядом рани (наприклад, некроз тканин). Місцеві протигрибкові пов'язки з розчином гіпохлорит натрію 0,5% можна відмінити на будь-якому рівні надання медичної допомоги, коли лікар-хірург спостерігає здорову грануляцію або коли гістопатологічне дослідження та посіви дають негативний результат на грибкову інфекцію або колонізацію.

5. Якщо некроз тканин спостерігається в ранах після двох послідовних висічень, не враховуючи перших двох висічень в операційній, слід негайно розпочати застосування протигрибкових лікарських засобів широкого спектру дії та антибактеріальних лікарських засобів і звернутися за консультацією до лікаря-інфекціоніста. Амфотерицин В у формі ліпосомального комплексу є лікарським засобом першого вибору завдяки його ефективності проти мукормікозу та зниженому потенціалу індукування нефротоксичності порівняно з неліпосомальною формою. [30] Хоча вориконазол неефективний проти мукормікозу, він виявився дієвим засобом проти цвілевих грибів, стійких до амфотерицину В (наприклад, *Aspergillus terreus* та *Scedosporium prolificans*). [31]

6. Як правило, пацієнти з ПІ мають тяжкі поранення, та їм переважно призначають внутрішньовенні форми протигрибкових лікарських засобів, оскільки існує побоювання щодо недостатнього всмоктування протигрибкових лікарських засобів у шлунково-кишковому тракті пацієнта із сепсисом. Якнайшвидше слід запровадити параметри для моніторингу токсичності протигрибкових лікарських засобів (електрокардіографія, функція нирок і тести функції печінки).

7. При внутрішньовенному введенні вориконазол потребує допоміжної речовини для забезпечення розчинності (наприклад, сульфобутилового ефіру β -циклодекстрину), яка може накопичуватися у пацієнтів з порушеннями функції нирок. З огляду на несприятливий вплив накопичуваної розчинної речовини на тваринній моделі було видано «попередження у чорній рамці». Водночас вплив підвищеного вмісту сульфобутилового ефіру β -циклодекстрину на організм людини невідомий. [32] Внутрішнє введення вориконазолу не передбачало погіршення ниркової дисфункції в невеликому ретроспективному дослідженні із застереженням, що лише кілька пацієнтів отримували вориконазол впродовж ≥ 7 днів. [33] Клінічний досвід станом на сьогодні не виявив постійних порушень

функції нирок при такому застосуванні вориконазолу за незатвердженими показаннями у поранених військовослужбовців. [34]

8. Посаконазол - це ще один триазольний лікарський засіб, який має 60-70% підтверджену ефективність як лікувальний засіб проти мукормікозу при пероральному застосуванні. [35-37] Посаконазол у формі таблеток є кращим перед пероральною суспензією, оскільки є менша варіабельність всмоктування. Для досягнення мінімальних концентрацій $>1,0$ мкг/мл слід використовувати терапевтичний моніторинг лікарського засобу, якщо він доступний. [38] Нещодавно була схвалена внутрішньовенна форма лікарського засобу, ефективність якої також підтверджено. [39]

Рекомендована доза посаконазолу (таблетна форма) становить 300 мг перорально кожні 12 годин 2 рази на добу, потім 300 мг у подальшому 1 раз на добу. Найменшу дозу посаконазолу слід призначити на 7-й день терапії. Зауважте, що якщо використовуються інші форми посаконазолу, дозування буде іншим.

Початкова доза вориконазолу становить 6 мг/кг внутрішньовенно кожні 12 годин 2 рази на добу, потім 4 мг/кг (для дозування слід використовувати фактичну масу тіла пацієнта). Мінімальний рівень вориконазолу слід отримати на 4-й день терапії. Цільовий мінімум становить 1-1,5 мкг/мл.

9. Подвійне введення ліпосомального амфотерицину В та триазолу широкого спектру дії (клінічний досвід стосується переважно вориконазолу) рекомендується як протигрибковий лікарський засіб першої лінії, оскільки при багатьох бойових пораненнях розвивається більше однієї грибової форми. [32] Крім того, призначаються антибактеріальні лікарські засоби широкого спектру дії, що охоплюють як грампозитивні, так і грамнегативні організми (наприклад, ванкоміцин і меропенем), оскільки на ранах, інфікованих грибами, часто розвиваються і бактеріальні інфекції.

Початкові дослідження показали, що в посівах з бойових поранень з ІГІ, в яких ростуть грибки з ряду *Mucorales*, розвиватиметься другий грибок, що не належить до ряду *Mucorales*, у 30% випадків. Вид *Aspergillus* складніше виявляти, ніж *Mucorales*, але слід запідозрити його наявність і спочатку провести емпіричне лікування, оскільки було виявлено, що в цій популяції пацієнтів він викликає надзвичайно тяжкий перебіг інфекції. [40] Тому пропонується подвійне використання триазолу широкого спектру дії та ліпосомального амфотерицину В для лікування ран, інфікованих одним або обома цими грибами. Якщо потрібне тривале лікування, протигрибкові лікарські засоби слід призначати на основі результатів посіву.

10. Ісавуконазол є похідним триазолу, який доступний для внутрішньовенного та перорального застосування, має активність проти цвілі, зокрема проти мукормікозу. Ісавуконазол не вивчався в рандомізованих контрольованих дослідженнях, але в одному багатоцентровому відкритому дослідженні з однією

групою ісавуконазол продемонстрував подібну ефективність до амфотерицину В у зовнішній контрольній групі. [40]

11. Особливу увагу слід приділяти агресивному висіченню нежиттєздатних тканин під час кожної процедури висічення. Ступінь некрозу і зовнішній вигляд рани до і після завершення операції слід задокументувати в протоколі операції. Додаток В містить стандартний протокол операції для опису рани, який слід використовувати для пацієнтів з підвищеним ризиком виникнення ПГІ. Якщо видалено значну кількість некротичних тканин, повторне висічення слід виконати не пізніше ніж через 24 години.

Оскільки агресивне хірургічне висічення всіх некротичних та інфікованих тканин залишається основним методом лікування ПГІ, хірургічне обстеження та видалення тканин слід продовжувати щонайменше кожні 24 години до повного припинення некрозу. Накладання пов'язки та закриття рани не повинно відбуватися до тих пір, поки рана не очиститься, не скоротиться та в ній не наросте грануляція.

12. Якщо при гістопатологічному дослідженні виявлено ангіоінвазивні грибкові елементи або грибкові елементи серед некротичних залишків, або якщо при рецидивному некрозі отримано позитивний результат посіву, слід розпочати (або продовжити) лікування системними протигрибковими лікарськими засобами. Лікування передбачає тісну співпрацю з лікарем-інфекціоністом; однак, як правило, системні протигрибкові лікарські засоби слід відмінити, якщо рана залишається чистою/життєздатною впродовж двох тижнів, і якщо стан пацієнта залишається клінічно стабільним. Якщо у пацієнта виникла грибкова інфекція в більш ніж одній ділянці тіла (наприклад, кінцівки/таз, живіт і груди), може бути показане довготривале лікування.

Біопсія тканин в операційній

Біопсію слід проводити під час обстеження рани (після первинного хірургічного висічення) після евакуації пораненого із зони бойових дій (або у зоні бойових дій, якщо евакуація пацієнта затримується) і повторювати при наступних обстеженнях, якщо спостерігається стійка лихоманка та некроз рани, що викликає підозру на наявність ПГІ.

1. Зразки тканин слід брати з кожної нижньої кінцівки у пацієнтів із двосторонньою ампутацією нижніх кінцівок. Візьміть зразки з усіх підозрілих ділянок.

2. Рішення щодо взяття зразків з інших ділянок має приймати лікар-хірург.

3. Принаймні один зразок слід взяти з місця з'єднання життєздатної та некротичної тканини (видаляється останній шматочок тканини на межі життєздатності).

4. Для кожної ділянки, де відібрані зразки, слід взяти два свіжих зразки тканин у два окремі стерильні контейнери для зразків:

один зразок (1 см³) для «швидкого» гістопатологічного дослідження;

один зразок (1 см³) для посіву на грибкові та бактеріальні культури.

Обов'язки персоналу операційної

Зразок для гістопатологічного дослідження поміщають у формалін. Надсилати свіжі зразки не обов'язково.

Слід замовити гістопатологічне дослідження та посів (аеробні, анаеробні мікроорганізми та грибки). Спеціальні дослідження не проводяться рутинно, але можуть бути призначені за необхідності (наприклад, мікобактеріальні та вірусні дослідження).

1. Слід чітко позначити зразки як «протокол біопсії після вибухового поранення». Етикетки також мають містити таку інформацію:

місце взяття зразка (наприклад, ліва нижня кінцівка);
ім'я пацієнта, дата народження, ідентифікаційний номер лікарні;
дата й час отримання;
ініціали особи, яка маркує контейнер.

2. Слід безпосередньо зв'язатися з черговим лікарем-патологоанатомом, щоб повідомити йому, що він незабаром отримає «швидкий» гістопатологічний зразок щодо ІГІ. Слід якнайшвидше доставити гістопатологічний зразок до гістопатологічної лабораторії.

Обов'язки персоналу патологічної лабораторії

Працівники лабораторії повинні забезпечити швидку обробку зразків (≤ 24 години).

1. Гістопатологічний зразок слід забарвити гематоксиліном та еозином, а також метенамідом срібла за Гоморі (GMS)/реактивом Шиффа (PAS) та оцінити на (1) наявність грибкових елементів; (2) наявність грибкових елементів у життєздатній або нежиттєздатній тканині; (3) наявність ангіоінвазії.

2. Слід виконати посів мікробіологічних зразків на аеробні, анаеробні мікроорганізми і грибки.

3. Посів на мікобактеріальні та/або вірусні культури не виконується рутинно, але може бути виконаний за необхідності.

ПРИМІТКА

Ріст грибка в поживному середовищі може тривати до шести тижнів. Тому рекомендується часто перевіряти культури впродовж двох тижнів; потім один раз на тиждень впродовж наступних чотирьох тижнів, перш ніж вони будуть вважати результати посіву остаточними. Крім того, рани без рецидивного некрозу тканин можуть мати колонізацію цвілевими грибами, а не справжню інфекцію. [41]

Підготовка тканин до культивування зазвичай руйнує стрічкоподібні гіфальні елементи грибів, що належать до виду *Mucorales*, зменшуючи ріст. Мікробіологічну

лабораторію слід повідомити про підозру щодо ІГІ, тому зразки обробляються належним чином, щоб максимізувати вихід культури.

Моніторинг покращення показників (далі - ПП)

Цільова популяція

Виявляти пацієнтів з ІГІ.

Пацієнти з ≥ 3 факторами ризику ІГІ (вибухова травма у пішому строю, ампутація вище коліна, травма промежини, сечостатевої системи або прямої кишки, масивна трансфузія >20 одиниць еритроцитів + лейкоцитів впродовж 24 годин з моменту отримання поранення).

Мета (очікувані результати)

Пацієнтам з ≥ 3 факторами ризику ІГІ проводять хірургічне висічення в операційній впродовж 6-12 годин після прибуття в медичний заклад III або IV рівня.

Пацієнти з ≥ 3 факторами ризику ІГІ та ранами щодо ІГІ:

доставляти в операційну принаймні кожні 24 години;

розпочати внутрішньовенне або пероральне лікування протигрибковими лікарськими засобами.

Операційний протокол для висічення ран включає ступінь некрозу, виражений у відсотках для кожної рани.

Кількісні показники результативності/дотримання рекомендацій

Кількість і відсоток пацієнтів з цільової популяції, яким проводять хірургічне висічення в операційній впродовж 6-12 годин після прибуття в медичний заклад III або IV рівня.

Кількість і відсоток пацієнтів із цільової популяції, для яких ведеться операційний протокол, що включає ступінь некрозу рани, виражений у відсотках для кожної рани.

Джерело даних

Карта пацієнта

Реєстр травм Міністерства оборони

Системна звітність і частота звітування

Згідно з цими Настановами, вказане вище становить мінімальні критерії моніторингу ПП. Системна звітність виконуватиметься щороку; додатковий моніторинг ПП та заходи з системної звітності можна виконувати залежно від потреб.

Системний перегляд та аналіз даних виконуватиме керівник JTS та Відділ ПП JTS.

Литература

1. Trauma Infectious Diseases Outcomes Study Group: Department of Defense Technical Report – Invasive Fungal Infection Case Investigation. Bethesda, MD: Infectious Disease Clinical Research Program, Uniformed Services University of the Health Sciences; April 11, 2011. [not publically available].
2. Warkentien T, Rodriguez C, Lloyd B, Wells J, Weintrob A, Dunne J, et al. Invasive mold infections following combat-related injuries. *Clin Infect Dis* 2012; 55(11): 1441-49.
3. Weintrob AC, Weisbrod AB, Dunne JR, Rodriguez CJ, Malone D, Lloyd BA, et al. Combat trauma-associated invasive fungal wound infections: epidemiology and clinical classification. *Epidemiol Infect* 2015; 143(1): 214-24.
4. Tribble DR, Rodriguez CJ, Weintrob AC, Infectious Disease Clinical Research Program Trauma Infectious Disease Outcomes Study Group, et al. Environmental factors related to fungal wound contamination after combat trauma in Afghanistan, 2009-2011. *Emerg Infect Dis.* 2015 Oct;21(10):1759-69.
5. Hospenthal DR, Chung KK, Lairet K, et al. Saksenaea erythrospora infection following combat trauma. *J Clin Microbiol* 2011; 49(10): 3707-9.
6. Kronen R, Liang SY, Bochicchio G, Bochicchio K, Powderly WG, Spec A. Invasive fungal infections secondary to traumatic injury. *Int J Infect Dis.* 2017 Sep; 62:102-111.
7. Paolino KM, Henry JA, Hospenthal DR, Wortmann GW, Hartzell JD. Invasive fungal infections following combat-related injury. *Mil Med* 2012; 177(6): 681-5.
8. Evriviades D, Jeffery S, Cubison T, Lawton G, Gill M, Mortiboy D. Shaping the military wound: issues surrounding the reconstruction of injured servicemen at the Royal Centre for Defence Medicine. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2011; 366(1562): 219-30.
9. Tribble DR, Ganesan A, Rodriguez CJ. Combat trauma-related invasive fungal wound infections. *Curr Fungal Infect Rep.* 2020 Jun;14(2):186-196.
10. Fares Y, El-Zaatari M, Fares J, Bedrosian N, Yared N. Trauma-related infections due to cluster munitions. *J Infect Public Health* 2013; 6(6): 482-86.
11. Tully CC, Romanelli AM, Sutton DA, Wickes BL, Hospenthal DR. Fatal *Actinomyces elegans* var. *kuwaitiensis* infection following combat trauma. *J Clin Microbiol* 2009; 47(10): 3394-9.
12. Rodriguez RCJ, Ganesan A, Shaikh F, Carson ML, Bradley W, Warkentien TE, Tribble DR. Combatrelated invasive fungal wound infections. *Mil Med.* 2022 May 4;187(Suppl 2):34-41.
13. Mende K, Stewart L, Shaikh F, Bradley W, Lu D, Krauss MR, Greenberg L, Yu Q, Blyth DM, Whitman TJ, Petfield JL, Tribble DR. Microbiology of combat-related extremity wounds: Trauma Infectious Disease Outcomes Study. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019 Jun;94(2):173-179.

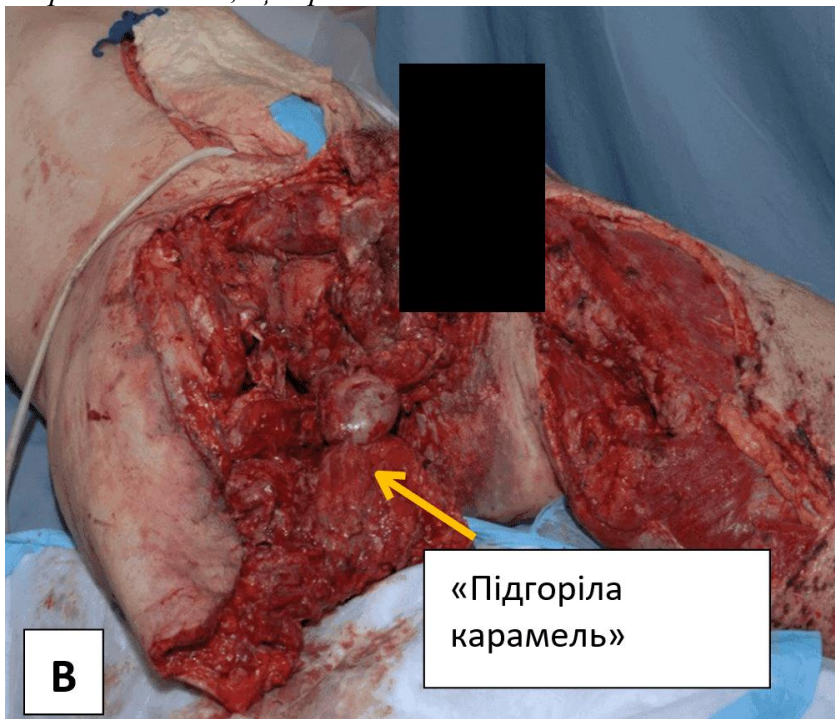
14. Warkentien TE, Shaikh F, Weintrob AC, et al. Impact of Mucorales and other invasive molds on clinical outcomes of polymicrobial traumatic wound infections. *J Clin Microbiol* 2015; 53(7): 2262-70.
15. Ganesan A, Shaikh F, Bradley W, et al. Disease Clinical Research Program Trauma Infectious Disease Outcomes Study Group. Classification of trauma-associated invasive fungal infections to support wound treatment decisions. *Emerg Infect Dis.* 2019 Sep;25(9):1639–47.
16. Lewandowski LR, Weintrob AC, Tribble DR, et al. Early complications and outcomes in combat injury related invasive fungal wound infections: a case-control analysis. *J Orthop Trauma* 2016; 30(3).
17. Horvath EE, Murray CK, Vaughan GM, et al. Fungal wound infection (not colonization) is independently associated with mortality in burn patients. *Annals of surgery.* 2007 Jun;245(6):978.
18. Pruitt BA Jr, McManus AT, Kim SH, Goodwin CW. Burn wound infections: current status. *World J Surg.* 1998 Feb;22(2):135-45.
19. Ganesan A, Wells J, Shaikh F, et al. Molecular detection of filamentous fungi in formalin-fixed paraffin-embedded specimens in invasive fungal wound infections is feasible with high specificity. *J Clin Microbiol.* 2019 Dec 23;58(1): e01259-19.
20. Rodriguez C, Weintrob AC, Shah J, et al. Risk factors associated with invasive fungal Infections in combat trauma. *Surg Infect (Larchmt)* 2014; 15(5): 521-26.
21. Lewandowski L, Purcell R, Fleming M, Gordon WT. The use of dilute Dakin's solution for the treatment of angioinvasive fungal infection in the combat wounded: a case series. *Mil Med* 2013; 178(4): e503-07.
22. Barsoumian A, Sanchez CJ, Mende K, et al. In vitro toxicity and activity of Dakin's solution, mafenide acetate, and amphotericin B on filamentous fungi and human cells. *J Orthop Trauma* 2013; 27(8): 428-36.
23. Jaber D, Younes N, Khalil E, et al. Effect of diluted Dakin's solution versus standard care on diabetic foot ulcer management: a randomized controlled trial. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2022 Mar 16;112(1):20-213.
24. Barsoumian A, Sanchez CJ, Mende K, et al. In vitro toxicity and activity of Dakin's solution, mafenide acetate, and amphotericin B on filamentous fungi and human cells. *J Orthop Trauma.* 2013 Aug;27(8):428-36.
25. Vick LR, Propst RC, Bozeman R, Wysocki AB. Effect of Dakin's solution on components of a dermal equivalent. *J Surg Res* 2009; 155(1): 54-64.
26. Irish J, Carter DA, Hokohi T, et al. Honey has an antifungal effect against *Candida* species *Medical Mycology*, Volume 44, Issue 3, May 2006, Pages 289–291.
27. Anand S., Deighton M., Livanos G. et al. Agastache honey has superior antifungal activity in comparison with important commercial honeys. *Sci Rep* 9, 18197 (2019).
28. Tashkandi H. Honey in wound healing: an updated review. *Open Life Sci.* 2021 Oct 6;16(1):1091-1100.

29. Barret JP, Ramzy PI, Heggers JP, Villareal C, Herndon DN, Desai MH. Topical nystatin powder in severe burns: a new treatment for angioinvasive fungal infections refractory to other topical and systemic agents. *Burns*. 1999 Sep 1;25(6):505-8.
30. Kheirabadi BS, Mace JE, Terrazas IB, et al. Safety evaluation of new hemostatic agents, smectite granules, and kaolin-coated gauze in a vascular injury wound model in swine. *J Trauma* 2010; 68(2): 269-78.
31. Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP, Edwards J, Jr., Ibrahim AS. Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside. *Clin Infect Dis* 2009; 48(12): 1743-51.
32. Meletiadiis J, Antachopoulos C, Stergiopoulou T, et al. Differential fungicidal activities of amphotericin B and voriconazole against *Aspergillus* species determined by microbroth methodology. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(9): 3329-37.
33. Neofytos D, Lombardi LR, Shields RK, Ostrander D, Warren L, Nguyen MH, Thompson CB, Marr KA. Administration of voriconazole in patients with renal dysfunction. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr; 54(7):913-21.
34. Luke DR, Tomaszewski K, Damle B, Schlamm HT. Review of the basic and clinical pharmacology of sulfobutylether-beta-cyclodextrin (SBECD). *J Pharm Sci* 2010; 99(8): 3291-301.
35. Greenberg RN, Mullane K, van Burik JA, et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(1): 126-33.
36. Krishna G, Ma L, Martinho M, O'Mara E. Single-dose phase I study to evaluate the pharmacokinetics of posaconazole in new tablet and capsule formulations relative to oral suspension. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Aug;56(8):4196-201.
37. van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis* 2006; 42(7): e61-5.
38. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother*. 2014 May;69(5):1162-76.
39. Moore JN, Healy JR, Kraft WK. Pharmacologic and clinical evaluation of posaconazole. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; 8(3): 321-34.
40. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jul;16(7):828-837.
41. Rodriguez CJ, Weintrob AC, Dunne JR, et al. Clinical relevance of mold culture positivity with and without recurrent wound necrosis following combat-related injuries. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 77(5): 769-73.

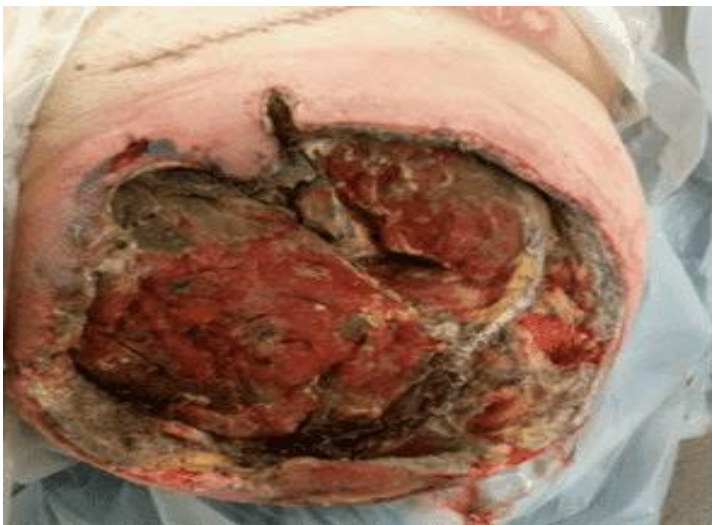
ДОДАТОК А. Приклади підозрілих ран
Усі фотографії зроблено у різних пацієнтів.



(A) Від моменту отримання поранення минуло 8 днів. У рані пацієнта спостерігається центральний некроз. Напередодні було проведено висічення, в результаті якого було видно здорові тканини, що кровоточать.



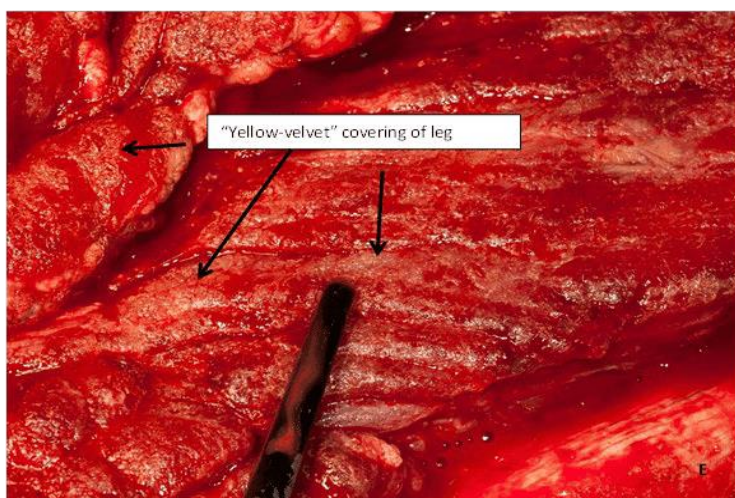
(B) Від моменту отримання поранення також минуло 8 днів. Нерівномірний некроз спостерігається по всій ділянці правої геміпельвектомії. При ретельнішому розгляді можна помітити ділянку кольору «підгорілої карамелі» на верхніх тканинах. За деякими даними, це додатковий клінічний показник ІГІ.



(C) Приклад некрозу тканин у раневому ложі, яке раніше виглядало здоровим.



(D) Пацієнт одужує належним чином, але надалі отримує лікування антибактеріальними кульками



(E) Придивившись до рани, можна побачити «жовто-оксамитове» покриття рани. Це вказує на інфекцію *Aspergillus*.

ДОДАТОК В. Операційний протокол висічення травматичного поранення
[CPG 28 DODATOK-B.-Operatsijnyj-protokol-vysichennya-travmatychnogo-poranennya](#)
[Завантажити](#)

Операційний протокол висічення травматичного поранення	
Дата операції:	
Передопераційний діагноз:	
Післяопераційний діагноз:	
Початковий клас ампутації Bastion:	1 (стопа) 2 (нижче коліна) 3 (вище коліна) 4 (проксимальна ділянка стегна) 5 (залучає сідниці /промежину)
Хірург(-и):	
Анестезія:	
Приблизний об'єм крововтрати	
Уведені рідини / продукти крові:	
ОПЕРАЦІЙНА ДІЛЯНКА №1: (вказіть)	
Процедура ☐ Початкова ампутація (рівень) _____ ☐ Ревізійна ампутація (рівень) _____ ☐ Номер висічення / промивання _____ ☐ DPC ☐ Огляд/зміна пов'язки під анестезією ☐ EX-Fix (початкова) ☐ EX-Fix (ревізійна) ☐ ORIF (відкрита репозиція та внутрішня фіксація) ☐ Зняття ортопедичних апаратів ☐ Інше _____	Опис рани Загальна площа рани: ____ см ² ☐ Чиста ☐ Прибл. 25% некротична ☐ Прибл. 50% некротична ☐ Прибл. 75% некротична ☐ Повністю некротична ☐ Сильно гнійна ☐ Сильне ураження цвілевими грибками
Надіслані зразки ☐ Немає ☐ Аеробна культура ☐ Анаеробна культура ☐ Грибкова культура ☐ Гістопатологія ☐ Інше _____	Допоміжна терапія ☐ Антибактеріальні кульки (тип) _____ ☐ Пов'язки, просякнуті розчином гіпохлорит натрію 0,5% ☐ Інстилятор розчину гіпохлорит натрію 0,5% (розпочато) ☐ Інстилятор розчину гіпохлорит натрію 0,5% (відновлено) ☐ Терапія ран від'ємним тиском ☐ Інше _____

Коментарі:	
ОПЕРАЦІЙНА ДІЛЯНКА №2: (вказіть)	
Процедура ☐ Початкова ампутація (рівень) _____ ☐ Ревізійна ампутація (рівень) _____ ☐ Номер висічення / промивання _____ ☐ DPC ☐ Огляд/зміна пов'язки під анестезією ☐ EX-Fix (початкова) ☐ EX-Fix (ревізійна) ☐ ORIF (відкрита репозиція та внутрішня фіксація) ☐ Зняття ортопедичних апаратів ☐ Інше _____	Опис рани Загальна площа рани: ____ см ² ☐ Чиста ☐ Прибл. 25% некротична ☐ Прибл. 50% некротична ☐ Прибл. 75% некротична ☐ Повністю некротична ☐ Сильно гнійна ☐ Сильне ураження цвілевими грибками
Надіслані зразки ☐ Немає ☐ Аеробна культура ☐ Анаеробна культура ☐ Грибкова культура ☐ Гістопатологія ☐ Інше _____	Допоміжна терапія ☐ Антибактеріальні кульки (тип) _____ ☐ Пов'язки, просякнуті розчином гіпохлорит натрію 0,5% ☐ Інстилятор розчину гіпохлорит натрію 0,5% (розпочато) ☐ Інстилятор розчину гіпохлорит натрію 0,5% (відновлено) ☐ Терапія ран від'ємним тиском ☐ Інше _____
Коментарі:	
ОПЕРАЦІЙНА ДІЛЯНКА №3: (вказіть)	
Процедура ☐ Початкова ампутація (рівень) _____ ☐ Ревізійна ампутація (рівень) _____ ☐ Номер висічення / промивання _____ ☐ DPC ☐ Огляд/зміна пов'язки під анестезією ☐ EX-Fix (початкова) ☐ EX-Fix (ревізійна) ☐ ORIF (відкрита репозиція та внутрішня фіксація) ☐ Зняття ортопедичних апаратів ☐ Інше _____	Опис рани Загальна площа рани: ____ см ² ☐ Чиста ☐ Прибл. 25% некротична ☐ Прибл. 50% некротична ☐ Прибл. 75% некротична ☐ Повністю некротична ☐ Сильно гнійна ☐ Сильне ураження цвілевими грибками

ДОДАТОК С. Класифікація Bastion травми нижньої кінцівки

Класифікація Bastion травми нижньої кінцівки, викликаной саморобним вибуховим пристроєм. Найбільш проксимальний ступінь.	
Клас травми кінцівки	Опис
1	Травма обмежена стопою
2	Травма гомілки, що дозволяє ефективно накладати джгут нижче коліна
3	Травма проксимальної ділянки гомілки або стегна, що дозволяє ефективно накладати джгут вище коліна
4	Травма проксимального відділу стегна, що перешкоджає ефективному накладенню джгута
5	Будь-яка травма із залученням сідниць

ДОДАТОК D. Додаткова інформація щодо застосування за незатвердженими показаннями згідно з CPG

Мета

Мета цього Додатка - надати роз'яснення політики та практики Міністерства оборони щодо включення в Настанови CPG «незатверджених» показань для продуктів, які були схвалені Управлінням з контролю якості продуктів харчування і лікарських засобів США (далі - FDA). Це стосується незатверджених показань при застосуванні у пацієнтів, які належать до збройних сил.

Вихідна інформація

Використання продуктів, схвалених FDA, за незатвердженими показаннями, надзвичайно поширене в медицині США і зазвичай не регулюється окремими нормативними актами. Проте, згідно з федеральним законодавством, у деяких обставинах застосування схвалених лікарських засобів за незатвердженими показаннями підлягає нормативним актам FDA, що регулюють використання «досліджуваних лікарських засобів».

До цих обставин належить використання в рамках клінічних досліджень, а також, у військовому контексті, використання за незатвердженими показаннями згідно з вимогами командування. Деякі тривиди використання за незатвердженими показаннями також можуть підлягати окремим нормативним актам.

Додаткова інформація щодо застосування за незатвердженими показаннями згідно з CPG

Включення в Настанови CPG застосувань за незатвердженими показаннями не належить до клінічних випробувань і не є вимогою командування. Більше того, таке включення не передбачає, що армійська система охорони здоров'я вимагає, щоб лікарі, які працюють в структурах Міністерства оборони, застосовували відповідні продукти за незатвердженими показаннями або розглядали їх як «стандарт лікування».

Натомість, включення в Настанови CPG застосувань за незатвердженими показаннями допомагає відповідальним медичним робітникам виконувати клінічну оцінку завдяки інформації про потенційні ризики та переваги альтернативних видів лікування. Рішення щодо клінічної оцінки належить відповідальному медичному працівнику в рамках відносин «лікар - пацієнт».

Додаткові процедури

Виважений розгляд

Відповідно до вказаної мети, при розгляді застосувань за незатвердженими показаннями в Настановах CPG окремо вказується, що такі показання не схвалені FDA.

Крім того, розгляд підкріплений даними клінічних досліджень, в тому числі інформацією про обережне використання продукту та всі попередження, видані FDA.

Моніторинг забезпечення якості

Процедура Міністерства оборони щодо застосувань за незатвердженими показаннями передбачає регулярний моніторинг забезпечення якості з реєстрацією результатів лікування та підтверджених потенційних побічних явищ. З огляду на це ще раз підкреслюється важливість ведення точних медичних записів.

Інформація для пацієнтів

Належна клінічна практика передбачає надання відповідної інформації пацієнтам. У кожних Настановах CPG, що передбачають застосування за незатвердженими показаннями, розглядається питання інформації для пацієнтів. За умови практичної доцільності, слід розглянути можливість включення додатка з інформаційним листком для пацієнтів, що видаватиметься до або після застосування продукту. Інформаційний листок має в доступній для пацієнтів формі містити такі відомості: це застосування не схвалене FDA; причини, чому медичний працівник зі структури Міноборони може прийняти рішення використати продукт з цією метою; потенційні ризики, пов'язані з таким застосуванням.
