



ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

УДК 616–022.615.281.9

СТРАТЕГІЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ СЕПСИСУ.

Частина 1

**С. Д. Шаповал, І. Л. Савон, В. Б. Мартинюк, Л. А. Василевська, А. М. Якунич,
О. О. Максимова, М. М. Софілканич**

Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України

STRATEGY OF ANTIBACTERIAL THERAPY OF SEPSIS.

Part 1

**S. D. Shapoval, I. L. Savon, V. B. Martyniuk, L. A. Vasylevska, A. M. Yakunych,
O. O. Maksimova, M. M. Sofilkanych**

Щороку в світі реєструють 18 — 20 млн. спостережень сепсису, 10% хворих вмирають внаслідок виникнення синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ), 20% — від сепсису, 32 — 40% — від тяжкого сепсису, понад 70% — від септичного шоку (СШ). Тобто, від сепсису кожного року вмирають 4,5 — 6 млн. хворих, що удвічі більше, ніж від туберкульозу та ВІЛ-інфекції разом [1].

Антибактеріальна терапія (АБТ) є найважливішим компонентом комплексної терапії сепсису [2]. За останні роки отримані переконливі докази того, що проведення ранньої адекватної емпіричної АБТ сепсису забезпечує зменшення летальності та частоти ускладнень (категорія доказу С) [3, 4]. За даними ретроспективних досліджень, адекватна АБТ зменшує летальність хворих з приводу сепсису, спричиненого грамнегативними (категорія доказу С), грампозитивними (категорія доказу D) мікроорганізмами та грибами (категорія доказу С) [5, 6]. АБТ з приводу сепсису слід призначати хворим терміново, після уточнення діагнозу, до отримання результатів бактеріологічного дослідження (емпірична терапія) [7].

Необхідність більш чітких рекомендацій щодо проведення АБТ з приводу сепсису пов'язана з кількома обставинами: високим ризиком несприятливих наслідків за неадекватного вибору препарату; прийняттям рішення в умовах дефіциту часу; поширенням у відділеннях хірургії та інтенсивної терапії (ВІТ) системи чергування лікарів з різним рівнем підготовки щодо терапії інфекцій; помилок при нераціональному призначенні антибіотиків [8].

Більшість положень щодо АБТ ґрунтуються не на доказах високого рівня, а на рекомендаціях експертів. Така ситуація не є наслідком недостатньої організації досліджень, а відображає складність сепсису як патологічного процесу і особливості призначення антибіотиків. З метою поліпшення підходів щодо АБТ сепсису визнано за необхідне конкретизувати її ключові положення.

Строки початку АБТ. Відповідно до консенсусних рекомендацій Sunviving Sepsis Campaign, що об'єднує 11 міжнародних асоціацій різних медичних спеціальностей, АБТ при сепсисі слід розпочинати протягом першого часу після встановлення діагнозу та взяття матеріалу для мікробіологічного дослідження [1, 9].

Для швидкого визначення тяжкості інфекційного процесу застосовують діагностичні критерії сепсису ACCP/SCCM, критерії органної дисфункції (SOFA, MODS та ін.) або експрес-тест на вміст прокальцитоніну, рівень якого вище 2 нг/мл, як правило, свідчить про формування органної дисфункції [10, 11].

Мікробіологічна діагностика сепсису є основою для призначення адекватних режимів АБТ, спрямованої на відомого збудника, вона забезпечує значно кращий клінічний ефект, ніж емпірична АБТ, спрямована на широке коло потенційних збудників. Саме тому мікробіологічній діагностиці сепсису потрібно приділяти не менше уваги, ніж питанням вибору режиму АБТ [12].

Мікробіологічна діагностика сепсису передбачає дослідження ймовірного вогнища або вогнищ інфекції та периферійної крові. Якщо з ймовірного вогнища інфекції та периферійної крові виділяють один і той самий мікроорганізм, його етіологічну роль у виникненні сепсису слід вважати доказовою [13].

Ефективність мікробіологічної діагностики залежить від правильності відбору та транспортування патологічного матеріалу. Основними вимогами при цьому є: максимальне наближення до вогнища інфекції, запобігання забрудненню матеріалу сторонньою мікрофлорою, розмноження мікроорганізмів під час транспортування і зберігання до початку дослідження [1, 14]. Зазначених вимог вдається дотримувати при використанні спеціально розроблених засобів промислового виробництва (голки або системи для відбору крові, сумісні з транспортними засобами, контейнерами тощо).

Використання нутритивних засобів для гемокультури, що готують у лабораторії, ватних тампонів для відбору матеріалу, а також різноманітних підручних засобів (посуду для харчових продуктів) неприпустиме. Конкретні протоколи для відбору та транспортування патологічного матеріалу мають бути погоджені з мікробіологічною службою установи та суворо дотримані [4, 12].

Важливе значення в діагностиці сепсису має дослідження периферійної крові. Найкращі результати отримують при використанні середовищ промислового виробництва (флаконів) у поєднанні з автоматизованими аналізаторами росту мікроорганізмів. Слід мати на увазі, що бактеріємія не є патогномонічною ознакою сепсису. Виявлення мікроорганізмів навіть за наявності факторів ризику, але без клінічно—лабораторного підтвердження ССЗВ, розцінюють не як сепсис, а як транзиторну бактеріємію [15]. Сучасні автоматичні методи дослідження гемокультури дозволяють зафіксувати ріст мікроорганізмів протягом 6 — 8 год інкубації (до 24 год), що вже через 24 — 48 год забезпечує точну ідентифікацію збудника та його чутливість до антибіотиків.

Для проведення адекватного мікробіологічного дослідження крові необхідне чітке дотримання таких правил.

1. Кров забирають до призначення антибіотиків. Якщо хворому вже проводять АБТ, кров слід забирати перед черговим введенням препарату. Деякі комерційні флакони для дослідження крові містять сорбенти для антибактеріальних препаратів, що суттєво підвищує чутливість дослідження.

2. Стандартом дослідження крові на стерильність є взяття матеріалу з двох периферійних вен з інтервалом до 30 хв, з кожної вени кров набирають у два флакони (для визначення аеробної та анаеробної мікрофлори). Є повідомлення, що для дослідження необхідно брати кров трічі по 40 мл, тоді частота виявлення мікроорганізмів збільшується на 40%. Останнім часом проведення досліджень на анаеробні збудники вважають недоцільним через незадовільне співвідношення вартість—ефективність. На практиці за обмежених фінансових можливостей достатньо забирати кров в один флакон для дослідження аеробних збудників.

Велика кількість проб не має переваг щодо частоти виявлення збудників. При відборі крові на висоті лихоманки чутливість методу не збільшується (категорія доказу С). Є рекомендації щодо взяття крові за 2 год до піку лихоманки, проте, це можливе лише у пацієнтів, коли підвищення температури тіла має стійку періодичність.

3. Кров для дослідження необхідно брати з периферійної вени. Переваги відбору крові з артерії не доведені (категорія доказу С). Неприпустимо брати кров з катетера! При цьому результати дослідження відображають ступінь мікробного забруднення внутрішньої стінки катетера. Для виключення цього слід одночасно провести мікробіологічне дослідження крові, взятої з інтактної периферійної вени та катетера, забруднення якого припускають. Якщо в обох зразках виділений од-

наковий мікроорганізм, а кількість мікроорганізмів у зразках, взятих з катетера і вени, однакова або більша у 5 разів, катетер, очевидно, є джерелом сепсису. Чутливість такого методу діагностики понад 80%, специфічність — майже 100%.

4. Кров з периферійної вени слід забирати за ретельного дотримання прав асептики. Шкіру у місці венепункції двічі обробляють розчином йоду, концентрованими рухами від центру до периферії протягом 1 хв. Безпосередньо перед взяттям крові шкіру обробляють 70% розчином спирту. Під час проведення венепункції застосовують стерильні гумові рукавички та стерильний сухий шприц. Кожну пробу (10 — 40 мл крові або в об'ємі, рекомендованому інструкцією виробника флаконів) забирають в окремий шприц, який також обробляють спиртом. В деяких системах для засвоєння крові використовують спеціальні магістралі, що дозволяє забирати кров з вени без допомоги шприца — самостійно під всмоктувальним впливом вакууму у флаконі. Ці системи мають переваги, оскільки виключають один з етапів маніпуляції, що потенційно підвищує вірогідність мікробного забруднення — використання шприца.

Більш ніж у 95% спостережень збудниками сепсису є мікроорганізми [16]. В структурі причин сепсису частка гнійно—запальних процесів у м'яких тканинах становить понад 45%. У теперішній час у більшості багато-профільних лікарень частота сепсису, спричиненого грампозитивними і грамнегативними збудниками, майже однакова. Встановлений певний взаємозв'язок між локалізацією вогнища інфекції та характером мікрофлори, що спричиняє інфекційно—запальний процес. Важливе значення у виникненні сепсису має участь у септичному процесі кишечника при гострих захворюваннях органів черевної порожнини. Порушення мікроциркуляції спричиняє патологічне збільшення проникності слизової оболонки, що супроводжується транслокацією мікроорганізмів та їх ендотоксинів у систему ворітної вени, а потім — у загальну циркуляцію [17, 18]. Саме тому перебіг сепсису у хворих при гнійно—запальних процесах м'яких тканин більш "сприятливий", а летальність за відсутності ознак поліорганної недостатності (ПОН) значно менша, ніж за абдомінального сепсису.

Застосування схем комбінованої АБТ та нових препаратів широкого спектру дії зумовило появу в останні роки мікроорганізмів, що раніше рідко виявляли, зокрема, *Enterococcus faecium*, *Flavobacterium* spp., *Acinetobacter* spp. тощо. Інвазивність лікування та збільшення частоти виявлення пригнічення антиінфекційного захисту зумовило збільшення частоти інфекцій, спричинених умовно патогенними мікроорганізмами, особливо *S. epidermidis*. Серед популяцій різних видів стафілококів, збудників сепсису, спостерігають невинне збільшення частоти виявлення метицилін (оксацилін) — резистентних штамів [19, 20].

В цілому, етіологічна структура збудників сепсису та їх чутливість до антибактеріальних препаратів у різних стаціонарах та медичних закладах різні. Тому оптималь-

ним підходом є побудова алгоритму проведення АБТ з огляду на етіологію та особливості резистентності мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів [13, 21]. Проте, існування реальних баз обліку в медичних закладах, основаних на аналізі результатів добре організованих мікробіологічних досліджень, на жаль, є скоріше винятком, ніж системою. В ситуації, що склалася сьогодні, рекомендовано орієнтуватися на результати багаточентрових національних досліджень.

Переважно внутрішньовенне введення антибіотиків необхідно починати протягом першої години після встановлення діагнозу тяжкого сепсису та взяття матеріалу для мікробіологічного дослідження [22]. Ранній початок інфузії антибактеріальних препаратів дуже важливий, оскільки можлива необхідність застосування додаткового судинного доступу. Медичний персонал має знати, що для деяких антибіотиків потрібна більш тривала інфузія, а деякі можна вводити швидко, а також у вигляді болусу.

Стартова емпірична АБТ має виключати один або декілька препаратів, активних щодо найбільш вірогідних збудників та таких, що добре проникають у вогнище інфекції [23]. Препарати обирають на підставі даних про чутливість позалікарняних та госпітальних збудників відповідно у конкретному стаціонарі, регіоні. Вибір емпіричної АБТ залежить від багатьох чинників, зокрема, аналізу даних анамнезу пацієнтів (включаючи непереносність лікарських засобів), наявності супутніх захворювань, основного клінічного синдрому, а також припустимої чутливості мікроорганізмів до антибіотиків [24, 25].

Незважаючи на те, що обмежене застосування антибіотиків, особливо широкого спектру дії, є важливою стратегією для зменшення вірогідності формування суперінфекції та запобігання поширення резистентних до них штамів мікроорганізмів, хворим за тяжкого сепсису і СШ необхідно призначати антибіотики широкого спектру дії до визначення збудника та його чутливості до антибіотиків. На цьому етапі обмеження кількості призначених антибіотиків та перехід на антибактеріальні препарати більш вузького спектру дії — важлива стратегія, що запобігає розвитку резистентності збудників до антибіотиків та забезпечує економію матеріальних ресурсів [14].

В усіх пацієнтів перша доза кожного антибіотика має відповідати повній терапевтичній дозі. Проте, у хворих при сепсисі та СШ часто відзначають порушення функції нирок або печінки, а також зміни об'єму розподілу препаратів, що пов'язане з проведенням агресивної інтенсивної терапії [26]. Тому адекватність стартової АБТ необхідно оцінювати через 48 — 72 год на підставі результатів мікробіологічних та клінічних досліджень. Таку оцінку проводять з метою вирішення питання про призначення антибіотиків більш вузького спектру дії для запобігання розвитку резистентності, зменшення токсичності та економічних витрат. Якщо збудник відомий, доказів того, що комбінована терапія більш ефективна, ніж монотерапія, немає [25, 27]. Тривалість АБТ, як

правило, 7 — 10 діб, її визначають за динамікою клінічних проявів.

Прагнення мінімізувати ризик формування суперінфекції та ускладнень не може переважати необхідність призначення адекватного курсу вискоєфективних антибіотиків. Клініцисти знають, що у більшості пацієнтів при сепсисі результати дослідження гемокультури негативні, тому рішення про продовження АБТ, її корекція з призначенням антибіотиків більш вузького спектру дії або її припинення необхідно приймати на підставі аналізу динаміки стану хворого та результатів дослідження інших зразків клінічного матеріалу з виділенням культури збудника [28].

Іншим важливим чинником, що визначає програму стартової емпіричної АБТ з приводу сепсису, є тяжкість захворювання. Тяжкий сепсис, що супроводжується наявністю ПОН, характеризується більш високою летальністю та частотою термінального СШ. Результати АБТ з приводу тяжкого сепсису з ПОН значно гірші, ніж сепсису без ПОН, тому хворим за тяжкого сепсису на ранньому етапі лікування призначають максимальний режим АБТ (категорія доказу С).

Отже, максимально раннє проведення АБТ забезпечує зменшення ризику летального наслідку, тобто, фактор ефективності має переважати фактор вартості лікування [29].

Рекомендації з вибору емпіричного режиму АБТ у хворих з приводу сепсису передбачають такі чинники:

- спектр можливих збудників залежно від локалізації первинного вогнища;
- резистентність нозокоміальних збудників за даними мікробіологічного моніторингу;
- умови виникнення сепсису — позалікарняний або нозокоміальний;
- тяжкість інфекції за наявності ПОН або за шкалою APACHE II.

Як правило, діагностика первинного гнійного вогнища у хворих при сепсисі, спричиненому гнійно—запальними процесами у м'яких тканинах, не викликає труднощів. Тільки в окремих ситуаціях, коли хворого госпіталізують з множинними гнійними вогнищами, можливі окремі складності.

Препарати, що призначають хворим з приводу сепсису, поділяють на два рівня: антибіотики 1 ряду (оптимальні) та альтернативні.

Препарати 1 ряду — режими АБТ, застосування яких з позицій доказової медицини та на думку експертів дозволяє з найбільш високою вірогідністю досягти клінічного ефекту. При цьому також зважають на принцип розумної достатності, тобто, по можливості як засоби вибору рекомендують антибіотики з більш вузьким спектром антимікробної активності.

До альтернативних відносять антибактеріальні препарати, ефективність яких при цьому захворюванні також встановлена, проте, їх рекомендують призначати в другу чергу з різних причин (висока вартість, переносність, рівень стійкості), а також за неефективності або непереносності препаратів 1 ряду.

Режим АБТ при сепсисі залежить не тільки від локалізації вогнища інфекції, а й умов появи інфекції (позалікарняна, нозокоміальна). Сепсис у більшості хворих при гнійно—запальних процесах у м'яких тканинах позалікарняний, тому препаратами вибору можуть бути цефалоспорины III покоління або фторхінолони, з яких перевагу віддають препаратам нового покоління, так званим "респіраторним" фторхінолонам (левофлоксацин, моксифлоксацин), високо активним щодо грампозитивних збудників. Можливе також використання цефалоспоринов II покоління або захищених амінопеніцилінів в поєднанні з сучасними аміноглікозидами (амікацин).

Зважаючи на високу можливість участі в інфекційному процесі анаеробних мікроорганізмів, цефалоспорины та фторхінолони слід призначати у поєднанні з похідними метронідазолу.

За тяжкого сепсису з ПОН та критичного стану хворих (APACHE II більше 15 балів) найбільш ефективним є режим АБТ з застосуванням препаратів максимально широкого спектру дії — карбапенемів (іміпенем/циластатин, меропенем, ертапенем) або цефалоспоринов IV (цефепім) чи V (цефтаролін) покоління у поєднанні з похідними метронідазолу чи кліндаміцином. Можливе також застосування "респіраторних" фторхінолонів з метронідазолом [16].

При виборі адекватного режиму АБТ з приводу нозокоміального сепсису слід планувати можливість участі в інфекційному процесі не тільки всіх потенціальних збудників, а й полірезистентних госпітальних штамів мікроорганізмів. Крім того, слід мати на увазі збільшення частоти виявлення метицилін (оксацилін)—резистентних стафілококів, деяких ентеробактерій (*E. coli*, *Klebsiella spp.*) — продуцентів β —лактамаз розширеного спектру дії (це зумовлює зменшення ефективності цефалоспоринов, часто — аміноглікозидів та фторхінолонів), синьогнійної палички, стійкої до гентаміцину, фторхінолонів, інгібітор—захищених пеніцилінів [12].

Таким чином, сьогодні оптимальним режимом емпіричної АБТ тяжкого нозокоміального сепсису з ПОН є призначення карбапенемів — препаратів, що мають найбільш широкий спектр дії і до яких найменша частота резистентності внутрішньолікарняних штамів грамотригативних збудників. В деяких ситуаціях альтернативою карбапенемам є цефепім, цефтаролін, захищені антипсевдомонадні β —лактами (цефеперзон/сульбактам, піперацилін/тазобактам) та "респіраторні" фторхінолони. За неефективності зазначених режимів АБТ слід оцінити доцільність додаткового призначення глікопептидів (ванкомицин, тейкопланін або лінезолід), а також системних антимікотичних засобів (флуконазол). Їх також призначають після 7 — 10 діб від початку АБТ у профілактичній дозі 150 мг на тиждень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мюррей П. Молекулярные и немолькулярные методы в диагностике инфекций кровотока / П. Мюррей // Симпозиум "Сепсис и инфекции кровотока". XVI Междунар. конгр. МАК-МАХ по антимикробной терапии. — М., 2014.
2. Leekha S. General principles of antimicrobial therapy / S. Leekha, C. L. Terrell, R. S. Edson // Mayo Clin Proc. — 2011. — Vol. 86, N 2. — P. 156 — 167.
3. Bassetti M. New approaches for empiric therapy in Gram—positive sepsis / M. Bassetti, F. Ginocchio, D. R. Giacobbè // Minerva Anesthesiol. — 2011. — Vol. 77, N 8. — P. 821 — 827.
4. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 / R. P. Dellinger, M. M. Levy, A. Rhodes [et al.] // Crit. Care Med. — 2013. — Vol. 41, N 2. — P. 580 — 637.
5. Bacteremia with *Streptococcus pneumoniae*: sepsis and other risk factors for 30—day mortality — a hospital—based cohort study / J. S. Christensen, T. G. Jensen, H. J. Kolmos [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Inf. Dis. — 2012. — Vol. 31, N 10. — P. 2719 — 2725.
6. The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline—based performance improvement program targeting severe sepsis / M. M. Levy, R. P. Dellinger, S. R. Townsend [et al.] // Intens. Care Med. — 2010. — Vol. 36, N 2. — P. 222 — 231.
7. Vandijck D. M. Implementation of an evidence—based sepsis program in the intensive care unit: evident or not? / D. M. Vandijck, S. I. Blot, D. P. Vogelaers // Crit. Care. — 2009. — Vol. 13, N 5. — P. 193.
8. An evaluation of the diagnostic accuracy of the 1991 American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine and the 2001 Society of Critical Care Medicine / European Society of Intensive Care Medicine / American College of Chest Physicians / H. Zhao, S. O. Heard, M. T. Mullen [et al.] // Crit. Care Med. — 2012. — Vol. 40, N 6. — P. 1835 — 1843.
9. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal—directed therapy was initiated in the emergency department / D. F. Gaieski, M. E. Mikkelsen, R. A. Band [et al.] // Ibid. — 2010. — Vol. 38, N 4. — P. 1045 — 1053.
10. Hochreiter M. Procalcitonin—based algorithm: Management of antibiotic therapy in critically ill patients / M. Hochreiter, S. Schroeder // Anaesthesist. — 2011. — Vol. 60, N 7. — P. 661 — 673.
11. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study / S. Karlsson, M. Heikkinen, V. Pettila [et al.] // Crit. Care. — 2010. — Vol. 14, N 6. — P. 205.
12. Sun L. Seasonality and temporal correlation between community antibiotic use and resistance in the United States / L. Sun, E. Y. Klein, R. Laxminarayan // Clin. Inf. Dis. — 2012. — Vol. 55, N 5. — P. 687 — 694.
13. Jorgensen J. H. Antimicrobial susceptibility testing: a review of general principles and contemporary practices // J. H. Jorgensen, M. J. Ferraro // Clin. Inf. Dis. — 2009. — Vol. 49, N 11. — P. 1749 — 1755.
14. Recommendations for sepsis management in resource—limited setting / M. W. Dunser, E. Festic, A. Dondorp [et al.] // Intens. Care Med. — 2012. — Vol. 38, N 4. — P. 557 — 574.
15. Classification of sepsis, severe sepsis and septic shock: the impact of minor variations in data capture and definition of SIRS criteria / P. M. Klein Klownberg, D. S. Ong, M. J. Bonten [et al.] // Ibid. — N 5. — P. 811 — 819.
16. Inappropriate antibiotic therapy in Gram—negative sepsis increases hospital length of stay / A. F. Shorr, S. T. Micek, E. C. Welch [et al.] // Crit. Care Med. — 2011. — Vol. 39, N 1. — P. 46 — 51.
17. Грищенко Е. Б. Роль антимикробной терапии в нарушении микрофлоры кишечника / Е. Б. Грищенко // Consil. Med. — 2011. — Т. 13, № 4. — С. 54 — 57.
18. Криворучко И. А. Абдоминальный сепсис: современное состояние вопроса и перспективы лечения / И. А. Криворучко, А. В. Сивожелезов // Сучасні мед. технології. — 2009. — № 4. — С. 76 — 84.
19. Дмитриева Н. Ванкомицин и линезолид при нозокомиальных инфекциях, вызванных метициллин—резистентными стафилококками / Н. Дмитриева, И. Петухова, З. Григорьевская // Врач. — 2012. — № 2. — С. 1 — 4.

20. Deresinski S. Vancomycin in combination with other antibiotics for the treatment of serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections / S. Deresinski // *Clin. Inf. Dis.* — 2009. — Vol. 49, N 7. — P. 1072 — 1079.
21. Лікування хворих з хірургічною інфекцією на тлі зростаючої антибіотикорезистентності ранової мікрофлори / О. В. Коноваленко, Є. Р. Балацький, Ю. І. Журавльова [та ін.] // *Клін. хірургія.* — 2011. — № 11. — С. 25.
22. Сепсис и полиорганная недостаточность / В. Ф. Саенко, В. И. Десятерик, Т. А. Перцева [и др.]. — Кривой Рог: Минерал, 2005. — 446 с.
23. Особенности антибактериальной терапии хирургических инфекций кожи и мягких тканей / Н. Н. Хачатрян, И. М. Дизенгоф, Г. Г. Смирнов [и др.] // *Consil. Med.* — 2011. — Т. 13, № 4. — С. 22 — 27.
24. Сидоренко С. В. Проблема устойчивости стафилококков к бета-лактамам и гликопептидам: от теории к практике / С. В. Сидоренко // *Анналы антимикроб. химиотерапии.* — 2009. — Т. 1, № 1. — С. 41 — 48.
25. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study / A. Kumar, N. Safdar, S. Kethireddy [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2010. — Vol. 38, N 8. — P. 1651 — 1664.
26. Continuous infusion vs. bolus dosing: implications for beta-lactam antibiotics / A. A. Mohd Hafiz, C. E. Staatz, C. M. Kirkpatrick [et al.] // *Minerva Anesthesiol.* — 2012. — Vol. 78, N 1. — P. 94 — 104.
27. Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial / F. M. Brunkhorst, M. Oppert, G. Marx [et al.] // *J. A. M. A.* — 2012. — Vol. 307, N 22. — P. 2390 — 2399.
28. Характеристика первичного гнойного очага у больных сепсисом при гнойно-воспалительных заболеваниях мягких тканей / С. Д. Шаповал, И. Л. Савон, М. В. Сазанов, Д. А. Леднев // *Сучасні мед. технології.* — 2009. — № 4. — С. 51 — 54.
29. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation / D. K. Heyland, A. P. Johnson, S. C. Reynolds [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2011. — Vol. 39, N 7. — P. 1792 — 1799.

