

## СТРАТЕГІЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА СЕПСИС.

### Частина 2

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 IN PATIENTS WITH SEPSIS.

### Part 2

S. D. Shapoval, I. L. Savon, V. B. Martynyuk, L. A. Vasylevska, A. M. Yakunych,  
O. O. Maksymova, M. M. Sofilkanych

Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education

Стартова емпірична антибактеріальна терапія (АБТ) має включати один або кілька препаратів, активних щодо найбільш вірогідних збудників, що активно проникають у вогнище інфекції. Перша доза кожного препарату має відповідати повній терапевтичній дозі. Адекватність стартової АБТ слід оцінювати через 48 — 72 год на підставі аналізу даних мікробіологічних та клінічних досліджень. Якщо збудник відомий, доказів того, що комбінована терапія більш ефективна, ніж монотерапія, немає. Прагнення зменшити до мінімуму ризик виникнення суперінфекції та інших ускладнень не може переважати необхідність призначення пацієнту адекватного курсу високоефективних антибактеріальних препаратів. Іншим важливим параметром, що визначає програму стартової емпіричної АБТ з приводу сепсису, є тяжкість захворювання. Максимально раннє призначення АБТ зменшує ризик летального наслідку, тобто, фактор ефективності має домінувати над фактором вартості.

Рекомендації з АБТ сепсису за відомого первинного вогнища інфекції у хворих з приводу гнійно—запальних процесів у м'яких тканинах наведені у *табл. 1*.

#### Планування етіотропної терапії сепсису

За умови виділення з крові або первинного вогнища інфекції етіологічно значущого мікроорганізму можливе проведення цілеспрямованої АБТ з огляду на чутливість збудника, що сприяє значному підвищенню ефективності лікування. В етіологічній структурі нозокоміального сепсису найбільш значущу роль відіграють стафілококи.

Під час планування АБТ стафілококового сепсису потрібно мати на увазі значне поширення в стаціонарах метицилін (оксацилін) резистентних стафілококів (MRSA), особливо коагулазонегативних.

При сепсисі, спричиненому MRSA чутливими *S. aureus* або коагулазонегативними стафілококами, препаратом вибору є оксацилін, добова доза якого має бути не менше 6 г. За тяжкого сепсису та локалізації первинного вогнища інфекції у кістках оксацилін доцільно комбінувати з гентаміцином. Якщо виділені MRSA штами золотистого стафілококу, найбільш виправданим режимом АБТ є призначення ванкоміцину (даптоміцину), тейкопланіну чи лінезоліду [1]. Альтернативою цим антибіотикам є рифампіцин, проте, слід мати на увазі можливість швидкого формування стійкості до нього, якщо застосовувати препарат у режимі монотерапії. Оптимальним є поєднання рифампіцину з котримаксозолом або ципрофлоксацином (залежно від чутливості збудника). MRSA штами стафілококів досить чутливі до фузидієвої кислоти, проте, клінічні дані щодо застосування цього препарату у хворих на сепсис обмежені.

Рекомендації з етіотропної терапії сепсису за відомого збудника інфекції наведені у *табл. 2*.

#### Особливості проведення етіотропної терапії сепсису за різних видів збудників

При сепсисі, збудником якого є *Kl. pneumoniae*, як препарати початкової АБТ слід розглядати цефалоспорины III покоління (крім цефтазидиму), беручи до уваги збільшення частоти виявлення штамів з зниженою чутливістю до пеніцилінів.

В останні роки виявляють також штами *Kl. pneumoniae*, стійкі до цефалоспоринов III — IV покоління і, дуже рідко, до карбапенемів.

Тому під час планування АБТ слід резервувати глікопептиди, до яких резистентність збудників не виявлена. Проте, в літературі з'являються окремі повідомлення про все частіше

Таблиця 1. Вибір АБТ у хворих на сепсис за відомого первинного вогнища інфекції

Локалізація вогнища інфекції	Антибіотики 1-го ряду	Альтернативні засоби
Шкіра, підшкірний прошарок, фасції, м'язи	Захищені пеніциліни або сучасні фторхінолони в поєднанні з кліндаміцином чи похідними метронідазолу	Карбапенеми або цефалоспорины III — V покоління в поєднанні з кліндаміцином чи похідними метронідазолу. Фторхінолони II—III покоління в поєднанні з кліндаміцином чи похідними метронідазолу
Шкіра, м'які тканини, кістки	Цефалоспорины IV—V покоління в поєднанні з кліндаміцином чи похідними метронідазолу. Карбапенеми	Цефалоспорины III покоління в поєднанні з кліндаміцином чи похідними метронідазолу. Цефалперазон/сульбактам Фторхінолони II—III покоління в поєднанні з кліндаміцином чи похідними метронідазолу
Некротизуючі інфекції	Карбапенеми	Цефалоспорины III — V покоління в поєднанні з кліндаміцином

*Примітка.* За високого ризику MRSA доцільне призначення ванкоміцину чи лінезоліду додатково до будь-якого режиму АБТ.

Таблиця 2. Режими етіотропної терапії сепсису

Мікроорганізми	Антибіотики 1-го ряду	Альтернативні засоби
<b>Грампозитивні</b>		
<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> MRSA чутливі	Оксацилін Цефазолін	Захищені пеніциліни, цефалоспорины II покоління, фторхінолони II покоління
<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> MRSA резистентні	Ванкоміцин Тейкопланін Даптоміцин Лінезолід	Рифампіцин + котримоксазол (ципрофлоксацин) Фузидієва кислота + котримоксазол (ципрофлоксацин)
<i>S. viridans</i>	Ампіцилін Ампіцилін/сульбактам	Цефотаксим Цефтріаксон Цефоперазон Ванкоміцин
<i>S. pneumoniae</i>	Цефотаксим Цефтріаксон Цефоперазон Цефепім Цефтаролін	Ампіцилін Ампіцилін/сульбактам Ванкоміцин Карбапенеми
<i>E. faecalis</i>	Ампіцилін+гентаміцин	Глікопептиди+гентаміцин Лінезолід
<i>E. faecium</i>	Лінезолід	Ванкоміцин+гентаміцин
<b>Грамнегативні</b>		
<i>E. coli</i> <i>Pr. mirabilis</i>	Захищені пеніциліни Цефалоспорины III покоління (крім цефтазидиму)	Цефалоспорины IV – V покоління Фторхінолони II – III покоління Карбапенеми
<i>Kl. pneumoniae</i> <i>Pr. vulgaris</i>	Карбапенеми	Амікацин Цефалоспорины III – V покоління Ципрофлоксацин
<i>Enterobacter spp.</i> <i>Citrobacter spp.</i> <i>Serratia spp.</i>	Цефалоспорины IV – V покоління Карбапенеми	Амікацин Цефалоспорины III покоління (крім цефтазидиму) Ципрофлоксацин
<i>Ps. aeruginosa</i>	Цефтазидим+амікацин Цефепім чи цефтаролін+амікацин Меронем	Цефоперазон/сульбактам + амікацин Ципрофлоксацин + амікацин Іміпенем/циластатин
<i>Candida spp.</i>	Флуконазол Амфотерицин В	Каспофунгін

виявлення ванкоміцин—резистентних штамів збудника [2, 3].

Серед грамнегативних мікроорганізмів в етіології нозокоміального сепсису переважають *Enterobacteriaceae*. Найбільші проблеми виникають при виділенні штамів, що характеризуються множинною резистентністю, частота виявлення таких штамів у стаціонарі невпинно збільшується [4]. Основним механізмом резистентності *Kl. pneumoniae* (рідше *E. coli*) до  $\beta$ -лактамів є продукція  $\beta$ -лактамів розширеного спектру (БЛРС), що гідролізують незахищені пеніциліни, цефалоспорины I—III покоління та частково IV—покоління (відомості про цефалоспорин V покоління цефтаролін відсутні) [5, 6].

Клінічно важливим є документальне свідчення зниження клінічної ефективності цефалоспоринів I—III покоління, а також фторхінолонів та аміноглікозидів за наявності штамів—продуцентів БЛРС. Найбільш надійним режимом АБТ сепсису, спричиненого *Klebsiella spp.*, сьогодні є призначення карбапенемів на ранньому етапі лікування.

Як альтернативні засоби лікування сепсису без ускладнень можливе призначення цефепіму або цефтароліну, ефективних при інфекціях, спричинених продуцентами БЛРС [7, 8].

Іншим важливим механізмом резистентності грамнегативних збудників є індукбельна гіперпродукція хромосомних  $\beta$ -лактамаз класу C, що гідролізують захищені пеніциліни та цефалоспорины I—III покоління [9].

Такий механізм резистентності притаманний *Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *P. vulgaris*, *P.*

*rettgeri*. Щодо цих мікроорганізмів надійно активні цефалоспорины IV—V покоління та карбапенеми [10].

Значні труднощі виникають під час проведення АБТ сепсису, спричиненого неферментуючими мікроорганізмами—*Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*. Ці збудники характеризуються множинними механізмами резистентності до антибактеріальних препаратів різних класів та швидким формуванням стійкості під час терапії. Найбільш надійними антибактеріальними препаратами при виділенні *Acinetobacter spp.* є карбапенеми та цефоперазон/сульбактам. Чутливість цього мікроорганізму до цефепіму та ципрофлоксацину складно прогнозується, до інших  $\beta$ -лактамів антибіотиків він, як правило, стійкий (щодо цефалоспоринів V покоління цефтароліну дані відсутні) [11].

Загальноприйнятим стартовим режимом АБТ псевдомонадної інфекції є цефтазидим у поєднанні з амікацином. Такі рекомендації обґрунтовані на підставі феномену збереження достатньої чутливості *P. aeruginosa* до цефтазидиму (70—90%) у більшості медичних закладів. Найменшу стійкість *P. aeruginosa* у стаціонарах різних регіонів відзначають до меронему та цефепіму (чутливі понад 90% штамів), їх вважають альтернативними засобами, а за тяжкого сепсису з поліорганою недостатністю—антибіотиками 1-го ряду. Проте, насторожують окремі повідомлення про збільшення в останні роки резистентності *P. aeruginosa* до іміпенему/циластатину, ципрофлоксацину, інгібітор—захищених  $\beta$ -лактамів [12].

Анаеробні мікроорганізми мають клінічне значення не за всіх форм сепсису, в основному при локалізації первин-

ного вогнища у черевній порожнині (переважно грампозитивні *Bacteroides* spp.) або м'яких тканинах (*Clostridium* spp. тощо). В таких ситуаціях виправдане призначення АБТ з застосуванням препаратів з антианаеробною активністю. Деякі антибіотики широкого спектру дії високо активні щодо анаеробів (захищені  $\beta$ -лактами, карбапенемами), їх призначають у вигляді монотерапії [13].

Цефалоспорины, аміноглікозиди та фторхінолони (крім "респіраторних") клінічно значущої активності щодо анаеробів не мають, тому їх слід призначати у поєднанні з антианаеробними препаратами — похідними метронідазолу чи кліндамицином. Цей препарат особливо ефективний у схемі АБТ при ураженні м'яких тканин (особливо за некротизуючих інфекцій), а також при остемієліті завдяки активному проникненню у кісткову тканину [14, 15].

Діагноз грибового сепсису вважають доведеним, якщо *Candida* spp. виділені з двох стерильних у нормі локусів чи більше. На жаль, можливості адекватної терапії грибового сепсису обмежені амфотерицином В, флуконазолом та каспофунгіном. Проведення АБТ не означає необхідності одночасного призначення протигрибових препаратів з метою профілактики інфекцій, спричинених грибами (категорія доказів С). Як правило, антимікотичні засоби рекомендують призначати після 7 — 10 діб АБТ по 150 мг щотижня [16, 17].

#### *Шляхи введення антибактеріальних препаратів*

Згідно Європейської концепції лікування сепсису і септичного шоку (СШ), у хворих на сепсис перевагу віддають внутрішньовенному введенню антибіотиків. З точки зору доказової медицини даних про переваги внутрішньоартеріального чи ендолімфатичного введення антибактеріальних засобів немає [4].

*Комбіноване застосування антибактеріальних препаратів*

Переконливих даних про переваги поєданого призначення антибактеріальних препаратів немає. В останньому опублікованому мета-аналізі Європейської концепції лікування сепсису і СШ наведені дані, що у хворих на сепсис призначення  $\beta$ -лактамів в поєднанні з аміноглікозидами немає переваг у порівнянні з монотерапією з використанням  $\beta$ -лактамів як щодо клінічної ефективності, так і появи резистентності. Аналогічні дані наведені щодо призначення імipенему/циластатину, як ізольовано, так і в поєднанні з метронідазолом. Не отримані доказові переваги комбінованої АБТ з використанням аміноглікозидів та ванкоміцину у порівнянні з призначенням тільки ванкоміцину, також не виявлені переваги щодо ефективності терапії при поєднанні лінезоліду з ванкоміцином, при цьому можливий антагонізм. Проте, однакова клінічна ефективність монотерапії та комбінованої терапії встановлена щодо сепсису, збудниками якого є *Enterobacteriaceae* і *P. aeruginosa* [18, 19].

*АБТ сепсису слід продовжувати до досягнення стійкої позитивної динаміки стану пацієнта та зникнення основних симптомів інфекції.* Проте, через відсутність патогномонічних ознак бактеріальної інфекції, абсолютні критерії щодо припинення АБТ встановлюють індивідуально, на підставі комплексної оцінки динаміки стану пацієнта. Є повідомлення про успішне використання визначення вмісту прокальцитоніну для оцінки динаміки захворювання [20]. В цілому, критеріями достатності АБТ можуть бути:

- позитивна динаміка основних симптомів інфекції;
- відсутність ознак системної запальної реакції;
- нормалізація кількості лейкоцитів у крові та лейкоцитарної формули;
- негативні результати дослідження гемокультури;
- у хворих при абдомінальному сепсисі — нормалізація функцій травного каналу.

За збереження тільки одєї ознаки бактеріальної інфекції (лихоманка чи лейкоцитоз) це не є абсолютним показан-

ням для продовження АБТ. Тільки субфебрильна температура за відсутності лихоманки та змін у периферійній крові може бути проявом післяінфекційної астенії або небактеріального запалення після оперативного втручання та не потребує продовження АБТ. Це стосується також помірного лейкоцитозу ( $9 - 12 \times 10^9$  в 1 л) за відсутності зсуву лейкоцитарної форми ліворуч, інших ознак бактеріальної інфекції.

Звичайна тривалість АБТ за хірургічних інфекцій різної локалізації шкіри та м'яких тканин становить 5 — 10 діб. Більш тривала АБТ не бажана через загрозу виникнення ускладнень, ризик селекції резистентних штамів, а також суперінфекції [21].

За відсутності стійкої клініко-лабораторної динаміки протягом 5 — 7 діб необхідне проведення додаткового обстеження з використанням УЗД, КТ тощо для виявлення ускладнень чи вогнища інфекції іншої локалізації. В деяких клінічних ситуаціях потрібна більш тривала АБТ, зокрема, при остемієліті. Крім того, при інфекціях, спричинених MRSA штамми стафілококу, тривалість АБТ може сягати 2 — 3 тиж [22].

Деякі складні клінічні ситуації ми не розглядали, оскільки вони потребують стандартизації.

Наводимо найбільш поширені антибактеріальні препарати, що застосовують у хворих на сепсис, шляхи їх введення, дозування, призначення яких з позицій доказової медицини обґрунтоване.

*Оксацилін* — за неускладненого перебігу септичного процесу, внутрішньом'язово 4 — 6 разів на добу, разом 6 г; при бактеріємії — внутрішньовенно до 20 г на добу.

*Ампіцилін* — внутрішньом'язово 6 — 8 разів (максимально — до 10 г) на добу; внутрішньовенно 50 — 200 мг/кг.

*Ампіцилін/сульбактам* — внутрішньовенно 3 г 4 рази на добу (при інфекції, спричиненій *Acinetobacter*).

*Піперацилін* — внутрішньовенно 3,75 г 4 рази на добу або 4,5 г 3 рази на добу (максимально — до 24 г) при сепсисі, спричиненому синьогнійною паличкою.

*Амоксицилін/клавуланова кислота (амоксиклав)* — внутрішньовенно 1,2 г 3—4 рази на добу.

*Цефазолін* — внутрішньом'язово або внутрішньовенно 1 — 1,5 г тричі на добу (максимально — до 12 г).

*Цефуроксим* — внутрішньом'язово або внутрішньовенно 750 — 1500 мг тричі на добу (максимально — до 6 г).

*Цефотаксим* — внутрішньом'язово або внутрішньовенно 2 г двічі на добу (максимально — до 12 г).

*Цефтріаксон* — внутрішньом'язово глибоко, небажано 1 г в одну ін'єкцію або внутрішньовенно повільно 1 — 2 г 1 раз на добу.

*Цефоперазон* — внутрішньом'язово або внутрішньовенно 4 г двічі на добу (максимально — до 12 г), струйно, повільно або крапельно.

*Цефоперазон/сульбактам* — внутрішньом'язово або внутрішньовенно 2 — 3 г двічі на добу (максимально — до 8 г).

*Цефтазидим* — внутрішньом'язово або внутрішньовенно 1 — 2 г 2 — 3 рази на добу (максимально — до 6 г), повільно або крапельно.

*Цефепім* — внутрішньом'язово або внутрішньовенно 1 г двічі на добу.

*Цефтаролін* — внутрішньовенно 600 мг двічі на добу, повільно.

*Гентаміцин* — внутрішньом'язово або внутрішньовенно повільно, крапельно 2 мг/кг — початкова доза, потім 1,7 мг/кг тричі на добу.

*Нетилміцин* — внутрішньом'язово або внутрішньовенно 2 мг/кг тричі на добу, за тяжких ситуацій — до 7,5 мг/кг.

*Амікацин* — внутрішньовенно 15 мг/кг на добу за 3 прийоми протягом 5 — 7 діб та 7 — 10 діб за

внутрішньом'язового введення.

*Колістин* — внутрішньовенно 5 мг/кг тричі на добу.

*Цитрофлоксацин* — внутрішньовенно 400 мг двічі на добу (за наявності інфекції, спричиненої синьогнійною паличкою, 400 мг тричі на добу).

*Левовфлоксацин* — внутрішньовенно 0,75 — 1 г 1 раз на добу.

*Моксифлоксацин* — внутрішньовенно 400 мг 1 раз на добу.

*Іміпенем/цикластатин (тіенам)* — внутрішньовенно 1 г 3 — 4 рази на добу.

*Меропенем* — внутрішньовенно 1 — 2 г 3 — 4 рази на добу.

*Ертапенем* — внутрішньовенно 1 г 1 раз на добу.

*Кліндаміцин* — внутрішньом'язово або внутрішньовенно 1,2 — 4,8 г на добу за 2 — 4 введення.

*Рифампіцин* — внутрішньовенно 300 — 900 мг на добу за 2 прийоми.

*Ванкоміцин* — внутрішньовенно 15 мг/кг двічі на добу.

*Даптоміцин* — внутрішньовенно 6 — 10 мг/кг 1 раз на добу (максимально — до 12 мг/кг).

*Лінезолід* — внутрішньовенно 0,6 г двічі на добу.

*Тейкопланін* — внутрішньовенно 400 мг двічі на добу (максимально — до 12 мг/кг).

*Фузидієва кислота* — внутрішньовенно 500 мг тричі на добу.

## ЛІТЕРАТУРА

- Pillai S. K. Development of reduced vancomycin susceptibility in methicillin—susceptible *Staphylococcus aureus* / S. K. Pillai, C. Wennersten, L. Venkataraman // Clin. Inf. Dis. — 2009. — Vol. 49, N 8. — P. 1169 — 1174.
- MRSA с увеличенной минимальной ингибирующей концентрацией к ванкомицину в хирургических стационарах / Н. А. Зубарева, М. И. Еремеева, И. П. Новоселова [и др.] // Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. — 2012. — Т. 14, № 2, Приложение 1. — С. 27.
- Altering the proclivity towards daptomycin resistance in methicillin—resistant *Staphylococcus aureus* using combinations with other antibiotics / A. D. Berti, J. E. Wergin, G. G. Girdaukas [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2012. — Vol. 56, N 10. — P. 5046 — 5053.
- Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three—year follow—up quasi—experimental study / A. Castellanos—Ortega, B. Suberviola, L. A. Garcia—Astudillo [et al.] // Crit. Care Med. — 2010. — Vol. 38, N 4. — P. 1036 — 1043.
- Лікування хворих з хірургічною інфекцією на тлі зростаючої антибіотикорезистентності ранової мікрофлори / О. В. Конова-ленко, Є. Р. Балацький, Ю. І. Журавльова [та ін.] // Клін. хірургія. — 2011. — № 11. — С. 25.
- Прибыткова О. В. Особенности спектра возбудителей и их чувствительности к антибиотикам в отделении гнойной хирургии / О. В. Прибыткова, Л. Э. Хакимова, О. В. Латышева // Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. — 2012. — Т. 14, № 2, Приложение 1. — С. 43.
- Фомін П. Д. Абдомінальний сепсис / П. Д. Фомін, Р. І. Сидорчук // Сучасні мед. технології. — 2009. — № 4. — С. 60 — 66.
- Skin and soft—tissue infections requiring hospitalization at an academic medical center: opportunities for antimicrobial stewardship / T. C. Jenkins, A. L. Sabel, E. E. Sarcone [et al.] // Clin. Inf. Dis. — 2010. — Vol. 51, N 8. — P. 895 — 903.
- Continuous infusion of beta—lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double—blind, randomized controlled trial / J. M. Dulhunty, J. A. Roberts, J. S. Davis [et al.] // Ibid. — 2013. — Vol. 56, N 2. — P. 236 — 244.
- Carbapenems: past, present and future / K. M. Papp—Wallace, A. Endimiani, M. A. Taracila [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2011. — Vol. 55, N 11. — P. 4943 — 4960.
- Pharmacokinetic—pharmacodynamic evaluation of daptomycin, tigecycline, and linezolid versus vancomycin for the treatment of MRSA infections in four western European countries / A. Canut, A. Isla, C. Betriu, A. R. Gascon // Eur. J. Clin. Microbiol. Inf. Dis. — 2012. — Vol. 31, N 9. — P. 2227 — 2235.
- Systematic review and meta—analysis of efficacy of appropriate empirical antibiotic therapy for sepsis / M. Paul, V. Shani, E. Muchtar [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2010. — Vol. 54, N 11. — P. 4851 — 4863.
- Даценко Б. М. Острый гнойный холангит и билиарный сепсис: особенности патогенеза и клиническая характеристика / Б. М. Даценко // Сучасні мед. технології. — 2009. — № 4. — С. 31 — 38.
- Agarwal R. Procalcitonin to guide duration of antimicrobial therapy in intensive care units: a systematic review / R. Agarwal, D. N. Schwartz // Clin. Inf. Dis. — 2011. — Vol. 53, N 4. — P. 379 — 387.
- The determinants of hospital mortality among patients with septic shock receiving appropriate initial antibiotic treatment / A. Labelle, P. Juang, R. Reichley [et al.] // Crit. Care Med. — 2012. — Vol. 40, N 7. — P. 2016 — 2021.
- Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity—matched analysis / A. Kumar, R. Zarychanski, B. Light [et al.] // Ibid. — 2010. — Vol. 38, N 9. — P. 1773 — 1785.
- Hayashi Y. Strategies for reduction in duration of antibiotic use in hospitalized patients / Y. Hayashi, D. L. Paterson // Clin. Inf. Dis. — 2011. — Vol. 52, N 10. — P. 1232 — 1240.
- Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a five-fold reduction of survival in human septic shock / A. Kumar, P. Ellis, Y. Arabi [et al.] // Chest. — 2009. — Vol. 136, N 5. — P. 1237 — 1248.
- Kopterides P. Procalcitonin and sepsis: recent data on diagnostic utility prognostic potential and therapeutic implications in critically ill patients / P. Kopterides, I. Tsangaris // Minerva Anestesiol. — 2012. — Vol. 78, N 7. — P. 823 — 835.
- Procalcitonin versus C—reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial / C. F. Oliveria, F. A. Botoni, C. R. Oliveria [et al.] // Crit. Care Med. — 2013. — Vol. 41, N 10. — P. 2336 — 2343.
- Use of procalcitonin (PCT) to guide discontinuation of antibiotic use in an unspecified sepsis is an antimicrobial stewardship program (ASP) / Y. X. Liew, M. P. Chlebicki, W. Lee [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Inf. Dis. — 2011. — Vol. 30, N 7. — P. 853 — 855.
- Shime N. The importance of a judicious and early empiric choice of antibacterial for methicillin—resistant *Staphylococcus bacteremia* / N. Shime, T. Kossaka, N. Fujita // Ibid. — 2010. — Vol. 29, N 12. — P. 1475 — 1479.

