

Под редакцией Н.В. Дмитриевой, И.Н. Петуховой, Е.Г. Громовой

# СЕПСИС

ИЗБРАННЫЕ ВОПРОСЫ  
ДИАГНОСТИКИ  
И ЛЕЧЕНИЯ



Москва, 2018

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

# Ищете антибиотик для терапии «спасения»?

- ✓ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ СЕПСИС
- ✓ НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ
- ✓ УСТОЙЧИВЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ
- ✓ ТЯЖЕЛАЯ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Регистрационное удостоверение ЛСР-006004/10 от 25.06.2010



Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инъекций.  
Доступные дозировки: 25 мг, 50 мг

## Сабвиксин®

полимиксин В

- Направленное действие в отношении полирезистентных грамотрицательных бактерий<sup>1,2</sup>
- Эффективная терапия инфекций, вызванных *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*<sup>3,4,5</sup>

Ссылки на источники:

1. Thamlikitkul V, et al. J Med Assoc Thai. 2014 Dec;97(12):1254-8.
2. Furtado G, et al. Int J Antimicrob Agents. 2007 Oct;30(4):315-9.
3. Kassamali Z, et al. Int J Infect Dis. 2015 Jan;30:125-32.
4. Zavascki A, et al. J Antimicrob Chemother. 2007 Dec;60(6):1206-15.
5. Michalopoulos A, et al. Crit Care Clin. 2008 Apr;24(2):377-91.

Активная субстанция производства Xellia Pharmaceuticals ApS, Дания  
Компания-производитель готовой лекарственной формы (все стадии): ОАО «КрасФарма»  
660042, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, 2.  
Тел.: +7 391 261 25 90, факс: +7 391 261 17 44.

[www.kraspharma.ru](http://www.kraspharma.ru)

КрасФарма



с 1959 года

# Сепсис: избранные вопросы диагностики и лечения

Практическое руководство

Под редакцией Н.В. Дмитриевой,  
И.Н. Петуховой, Е.Г. Громовой

Москва  
2018

УДК 616.94

ББК 55.14

С 319

**Сепсис: избранные вопросы диагностики и лечения** / под ред. Н.В. Дмитриевой, И.Н. Петуховой, Е.Г. Громовой. – М. : ИД «АБВ-пресс», 2018. – 416 с. : ил.

ISBN 978-5-903018-55-0

В связи с увеличением сложности и объема выполняемых операций, расширением показаний к оперативному лечению, повышением числа инвазивных манипуляций и проч. отмечается неуклонный рост числа пациентов с тяжелыми госпитальными инфекциями, включая сепсис. Широкое распространение мультирезистентных микроорганизмов способствует трудностям в их лечении, несвоевременному назначению адекватной терапии, что существенно ухудшает лечебный прогноз.

В условиях невозможности выполнения посевов (в отдельных случаях) либо необходимости нескольких дней для получения результатов микробиологического исследования важнейшую роль играет знание возможной этиологии сепсиса и соответствующего выбора схем антибактериальной терапии.

Учитывая необходимость комплексного подхода к лечению больных сепсисом, в данном издании освещены различные аспекты интенсивной терапии (гемодинамическая поддержка, респираторная поддержка и др.), антимикробной и поддерживающей терапии, для чего в число авторов включены различные специалисты: реаниматологи, клинические фармакологи, клинические микробиологи, урологи, хирурги и др.

Не менее важной проблемой является инфекционный контроль, который в значительной степени может предотвратить распространение госпитальных инфекций, включая сепсис. В книге представлены данные литературы и опыт работы эпидемиологов в области инфекционного контроля и, соответственно, предупреждения тяжелых госпитальных инфекций у больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии, где локализуются пациенты в критическом состоянии.

В издании освещены современные данные литературы и собственный опыт авторов по вопросам лечения сепсиса различной этиологии (бактериальный, грибковый) и с различной локализацией первичного очага инфекции (уросепсис, катетер-ассоциированный сепсис и др.).

Книга имеет практическую направленность и предназначена для врачей разных специальностей: реаниматологов, хирургов, терапевтов, клинических фармакологов, микробиологов, врачей общей практики и всех интересующихся проблемами лечения сепсиса.



© Коллектив авторов, 2018

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2018

# Авторский коллектив

**Агинова Виктория Викторовна** – врач-микробиолог, преподаватель ГБПОУ Департамента здравоохранения г. Москвы «Медицинский колледж № 1» (Москва).

**Багирова Наталия Сергеевна** – д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» («НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина») Минздрава России (Москва).

**Григорьевская Злата Валерьевна** – д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

**Громова Елена Георгиевна** – д. м. н., профессор, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии № 2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

**Дмитриева Наталья Владимировна** – д. м. н., профессор, руководитель лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

**Дьякова Светлана Андреевна** – врач-бактериолог лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

**Елизарова Анна Львовна** – к. б. н., старший научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

**Кашия Шалва Робертович** – к. м. н., заведующий отделом функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

**Киселевский Михаил Валентинович** – д. м. н., профессор, заведующий лабораторией клеточного иммунитета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

**Климко Николай Николаевич** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург).

**Ключникова Ирина Александровна** – врач-бактериолог лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

**Колеватов Аркадий Петрович** – к. м. н., ассистент кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО «Пермский государственный университет им. академика Е.А. Вагнера» («ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера») Минздрава России, заведующий отделением анестезиологии и реанимации ГБУЗ Пермского края «Клиническая медико-санитарная часть № 1» (Пермь).

**Кон Екатерина Михайловна** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России (Пермь).

**Кулага Елена Валентиновна** – младший научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

**Купряшов Алексей Анатольевич** – д. м. н., руководитель отделения переливания крови, врач сердечно-сосудистый хирург ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» («НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева») Минздрава России (Москва).

**Курмуков Илдар Анварович** – к. м. н., старший научный сотрудник отдела функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

**Лоран Олег Борисович** – академик РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (ФГБОУ ДПО РМАНПО) Минздрава России (Москва).

**Ляпустин Сергей Борисович** – к. м. н., ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, врач отделения реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ Пермского края «Пермская краевая клиническая инфекционная больница» (Пермь).

**Матвеева Ирина Ивановна** – д. м. н., руководитель клиничко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

**Никулин Артем Вячеславович** – к. м. н., старший научный сотрудник НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», врач анестезиолог-реаниматолог ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России (Москва).

**Обухова Ольга Аркадьевна** – к. м. н., научный сотрудник отдела функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

**Падруль Михаил Михайлович** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России (Пермь).

**Петухова Ирина Николаевна** – д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

**Попов Дмитрий Александрович** – д. м. н., руководитель лаборатории клинической микробиологии и антимикробной терапии ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (Москва).

**Селиверстов Глеб Дмитриевич** – заведующий отделением анестезиологии и реанимации Пермского краевого перинатального центра (Пермь).

**Синякова Любовь Александровна** – д. м. н., профессор кафедры урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва).

**Соколова Елена Николаевна** – врач-бактериолог лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

**Сомонова Оксана Васильевна** – д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

**Терещенко Инна Васильевна** – научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

**Трушков Андрей Геннадьевич** – к. м. н., заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи ГБУЗ Пермского края «Пермская краевая клиническая больница» (Пермь).

**Хорошилов Сергей Евгеньевич** – д. м. н., заслуженный врач РФ, ведущий научный сотрудник НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», начальник отделения гемодиализа ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России (Москва).

**Черемискин Владимир Павлович** – д. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России (Пермь).

**Шильникова Ирина Ивановна** – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).



# Содержание

Список сокращений.....	9
От редакции.....	11
Новое в рекомендациях Surviving Sepsis Campaign 2016 г. в сравнении с 2012 г. (И.Н. Петухова, Е.Г. Громова, Н.В. Дмитриева) .....	11
<b>Раздел 1. Понятие «сепсис» .....</b>	<b>35</b>
<b>Глава 1.1.</b> Сепсис: терминология, молекулярно-биологические основы, патогенез (С.Б. Ляпустин) .....	35
<b>Раздел 2. Диагностика и эпидемиология сепсиса .....</b>	<b>53</b>
<b>Глава 2.1.</b> Микробиологическая диагностика инфекций кровотока (посев крови, метод гемокультур) (Н.С. Багирова) .....	53
<b>Глава 2.2.</b> Биомаркеры сепсиса (Д.А. Попов) .....	71
<b>Глава 2.3.</b> Нозокомиальные инфекции: проблема нарастающей резистентности грамотрицательных микроорганизмов (Н.В. Дмитриева, З.В. Григорьевская, И.Н. Петухова, Е.В. Кулага) ...	93
<b>Глава 2.4.</b> Избранные вопросы эпидемиологии резистентных штаммов грамотрицательных микроорганизмов в европейских странах (Н.В. Дмитриева, И.Н. Петухова, З.В. Григорьевская, С.А. Дьякова, Е.Н. Соколова, В.В. Агинова) .....	135
<b>Глава 2.5.</b> Инфекционный контроль (С.Б. Ляпустин) .....	145
<b>Раздел 3. Основные принципы лечебной тактики при сепсисе .....</b>	<b>161</b>
<b>Глава 3.1.</b> Антимикробная терапия сепсиса: основные подходы к эмпирической и целенаправленной терапии (И.Н. Петухова, З.В. Григорьевская, Н.В. Дмитриева) .....	161
<b>Глава 3.2.</b> Гемодинамическая поддержка при тяжелом сепсисе и септическом шоке (А.П. Колеватов, Е.М. Кон) .....	203
<b>Глава 3.3.</b> Оксигенотерапия и респираторная поддержка (И.А. Курмуков, Ш.Р. Кашия) .....	219
<b>Глава 3.4.</b> Экстракорпоральная детоксикация при тяжелом сепсисе у онкологических больных (Е.Г. Громова, М.В. Киселевский) .....	237
<b>Глава 3.5.</b> Нутритивная поддержка при сепсисе (О.А. Обухова, Ш.Р. Кашия) .....	247

31. Зубков М.Н. Неферментирующие бактерии. *Acinetobacter* spp.: таксономия и классификация, характеристика, антибиотикорезистентность. Инфекции и антимикробная терапия 2003;5 (2):55–9.
32. Decker B.K., Rather P.N., Bonomo R.A. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(10):3471–84. DOI: 10.1128/AAC.01464–06.
33. Rolain J.M., Diene S.M., Kempf M. et al. Real-time sequencing to decipher the molecular mechanism of resistance of a clinical pan-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolate from Marseille, France. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(1):592–6. DOI: 10.1128/AAC.01314-12.
34. Husni R.N., Goldstein L.S., Arroliga A.S. et al. Risk factors for an outbreak of multi-drug-resistant *Acinetobacter* nosocomial pneumonia among intubated patients. *Chest* 1999;115(5):1378–82.

# КрасФарма



# ФОСФОМИЦИН

Эффективно

преодолеывает

микробную

устойчивость



Регистрационное удостоверение  
ЛСР-006004/1.0 от 25.06.2010

## ДЛЯ ЭМПИРИЧЕСКОЙ И НАПРАВЛЕННОЙ ТЕРАПИИ СЕПСИСА И ДРУГИХ ТЯЖЕЛЫХ ИНФЕКЦИЙ

- ✓ Уникальный механизм антимикробного действия, исключающий перекрестную устойчивость<sup>1,2</sup>
- ✓ Выраженный синергизм в комбинациях с антибиотиками других групп<sup>3,4</sup>
- ✓ Доказанная клиническая и микробиологическая эффективность при лечении инфекций самых различных локализаций, вызванных бактериями со множественной устойчивостью<sup>5,6</sup>
- ✓ Хорошая переносимость терапии: частота серьезных нежелательных реакций не превышает 0.01%<sup>7</sup>
- ✓ Иммуномодулирующий эффект и способность предупреждать ото- и нефротоксичность препаратов платины<sup>8,9</sup>

1. Paterson D.L., et al. Clin. Microbiol. Rev. 2005; 18(4): 657-86.
2. Goto S. Chemotherapy 1977; 23 (Suppl. 1): 63-74.
3. Moden K., et al. J Infect Chemother 2002; 8: 216-226.
4. Gobernado M. Rev Esp Quimioter 2003; 16: 15-40.
5. Falagas M.E., et al. Int J Antimicrob Agents. 2009;34(2):111-20.
6. Linsentmeyer K., et al. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Nov 23;60(2):1134-6.
7. Graben B., et al. Clin Microbiol Infect. 2017 Jun;23(6):363-372.
8. Shen F., et al. Sci Rep. 2016 Jan 18;6:19262.
9. Morikawa K., et al. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:270-5.

Доступные дозировки: 0,5 г и 1 г  
Активная субстанция производства Encros, S.A., Испания

Реклама

www.kraspharma.ru

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ! ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ!**

## Раздел 3

# Основные принципы лечебной тактики при сепсисе

## Глава 3.1. Антимикробная терапия сепсиса: основные подходы к эмпирической и целенаправленной терапии

И.Н. Петухова, З.В. Григорьевская, Н.В. Дмитриева

АБТ, основной целью которой является эрадикация возбудителей инфекции, занимает важнейшее место в лечении сепсиса наряду с мерами по стабилизации состояния пациента и проведением мероприятий по контролю очага инфекции.

Многими исследованиями показано, что решающим фактором успеха антимикробной терапии является немедленное начало введения антибиотиков. Согласно рекомендациям Surviving Sepsis Campaign в идеале введение антибиотиков следует начинать в течение 1 ч после установления диагноза тяжелого сепсиса или септического шока [1, 2]. При этом спектр микроорганизмов, покрываемый эмпирическим режимом антибиотикотерапии, должен быть достаточно широк, чтобы данный режим был активен в отношении всех вероятных возбудителей инфекции (исходя из локальных эпидемиологических данных и анамнеза пациента). Также следует учитывать фармакокинетические и фармакодинамические (ФК/ФД) параметры антибиотиков, которые позволят выбрать оптимальную дозу и режим введения препарата.

### **Эмпирическая антимикробная терапия сепсиса**

Говоря об исходах АБТ сепсиса, оперируют терминами «рациональная» и «нерациональная» АБТ. К последней относятся ситуации, когда используемый препарат или комбинация препаратов активны в отношении не всех возбудителей инфекции или имеется их резистентность к назначаемым антибиотикам, а также ситуации, связанные с недоучетом ФК/ФД-данных и нерациональным режимом дозирования.

Как правило, эмпирическая АБТ начинается с использования комбинации препаратов, особенно если в конкретном ОРИТ часто выделяется мультирезизи-

стентная микрофлора. Однако обратной стороной применения комбинированной АБТ может являться ее более высокая токсичность, особенно при включении нефротоксичных антибиотиков (аминогликозиды, ванкомицин).

Апологеты монотерапии доказывают, что она равноэффективна комбинированной терапии, приводя результаты обновленного в 2014 г. Кокрановского обзора [3]. По данным этого обзора, смертность от любых причин (относительный риск (ОР) 0,97; 95 % ДИ 0,73–1,30), неэффективность лечения (ОР 1,11; 95 % ДИ 0,71–1,01) и развитие резистентности (ОР 0,88; 95 % ДИ 0,54–1,45) у пациентов с сепсисом при применении монотерапии  $\beta$ -лактамами антибиотиками и их комбинации с аминогликозидами были одинаковы, в то время как у больных сепсисом, получавших только  $\beta$ -лактамы антибиотиков, нефротоксичность (ОР 0,30; 95 % ДИ 0,23–0,39) отмечалась реже.

Два крупных многоцентровых исследования сообщили об отсутствии превосходства при применении комбинации меропенема с фторхинолонами (ципрофлоксацин или моксифлоксацин) в сравнении с монотерапией меропенемом в эмпирическом режиме, проводимой при вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) и тяжелом сепсисе [4, 5].

Тем не менее в стационарах с «засильем» мультирезистентных *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp. именно комбинированная терапия является основой эмпирической терапии сепсиса. Основные подходы к ней изложены в разделе «Целенаправленная антимикробная терапия» данной главы и в главе 2.3, посвященной резистентности.

Расширение спектра действия антибиотиков за счет включения в схему препаратов, активных в отношении грамположительных микроорганизмов (ванкомицин, линезолид и др.), оправдано при подозрении на катетер-ассоциированный сепсис и в других ситуациях, когда нельзя исключить, что основным или одним из возбудителей являются резистентные грамположительные микроорганизмы.

В то же время, учитывая многогранность патофизиологических реакций при развитии сепсиса, даже рациональная АБТ не позволяет достичь эффекта у 20–50 % находящихся в критическом состоянии больных [6].

## **Оптимизация использования антибиотиков на основе фармакокинетики и фармакодинамики**

### **Факторы, влияющие на эффективность антибактериальной терапии у септических больных**

Пациент в критическом состоянии значительно отличается от любого другого пациента, даже находящегося в ОРИТ, что затрудняет назначение антибиотиков без учета ФК/ФД [7].

Нарушение гемодинамики, дисфункция различных органов, множество экстренно осуществляемых вмешательств медикаментозного и интервенционного характера, лекарственные взаимодействия, заместительная почечная терапия и многое другое оказывают значительное влияние на эффективность АБТ [8]. Различия в количестве внеклеточной жидкости и /или нарушения печеночной или почечной функции являются наиболее частыми патофизиологическими механизмами, влияющими на распределение препарата у больных в критическом состоянии.

Наличие отеков независимо от их причины играет важную роль в нарушении распределения антибиотиков в тканях. Большие объемы внутривенной инфузионной терапии, полное парентеральное питание, наличие плеврального выпота, асцита, медиастинита, вызывая увеличение внеклеточного пространства, могут приводить к значительному увеличению объема распределения антибиотиков ( $V_d$ ).

У хирургических больных при наличии обильного отделяемого по дренажам возможны потери антибиотиков с отделяемым, приводящие к более низкому уровню препаратов в крови.

Гипоальбуминемия, нередко наблюдаемая у больных в критическом состоянии, может сказываться на количестве не связанного с антибиотиками белка ввиду уменьшения онкотического давления и экстравазации жидкости из кровяного русла с разведенными в ней антибиотиками [6].

Гемодинамически активные препараты (например, допамин, добутамин), а также фуросемид способны модифицировать почечный кровоток и, следовательно, гломерулярную фильтрацию, скорость канальцевой секреции и почечный клиренс. В связи с этим концентрации экскретируемых почками  $\beta$ -лактамов, аминогликозидов и гликопептидов, а также фторхинолонов в плазме могут подвергаться ежедневным колебаниям, что может требовать частых корректировок дозы.

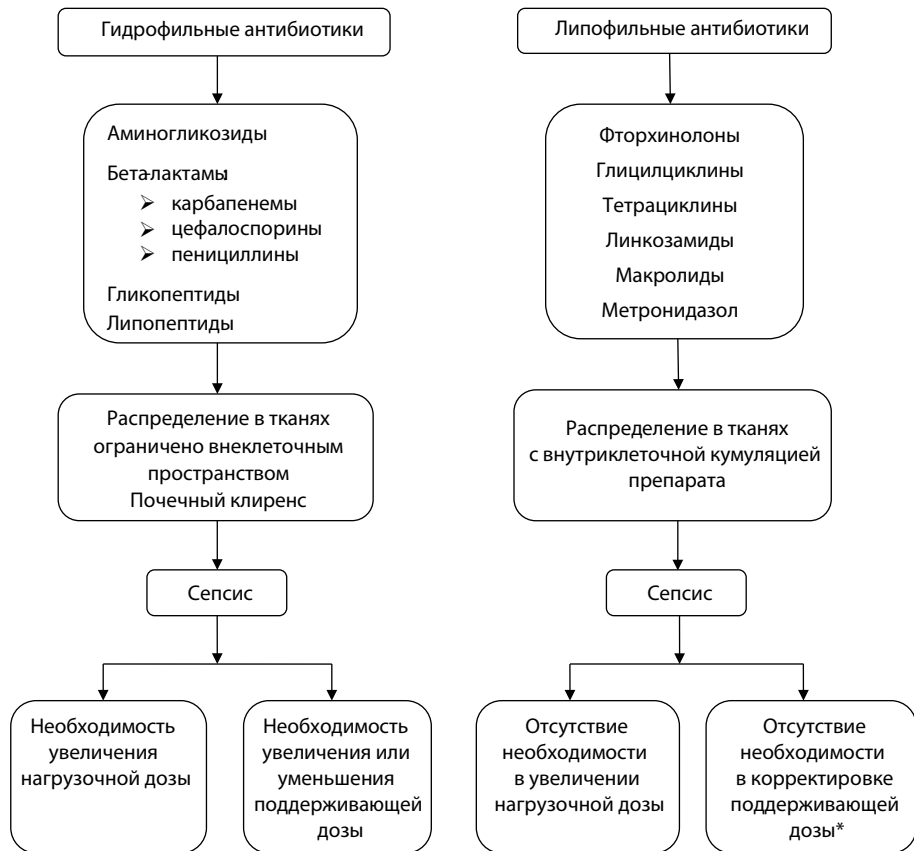
Нарушение экскреторной функции органов (в первую очередь, почек) может вызывать кумуляцию препаратов в плазме и, как следствие, более высокие концентрации антибиотиков, причем расчетный клиренс креатинина не всегда позволяет достоверно оценить степень почечной дисфункции, что иногда приводит к передозировке препаратов. Поэтому желательно проводить прямое определение клиренса креатинина [6].

Кроме того, у больных в ОРИТ имеет место нарушение естественных механизмов защиты против инфекций за счет нарушения кожных барьеров (раны, катетеры) и неадекватного иммунного ответа.

Все вышеуказанные особенности септических пациентов требуют не только знания и учета ФК/ФД антибиотиков, но и индивидуального подхода к их дозированию.

## Учет фармакокинетических и фармакодинамических свойств антибиотиков

На выбор подходящего антибиотика у больных в критическом состоянии значительно влияют физико-химические свойства препарата, особенно это касается водорастворимых (гидрофильных) антибиотиков (см. рисунок).



Физико-химические свойства антибиотиков и особенности их дозирования при тяжелом сепсисе (адаптировано из [9]). \*Редукция дозы необходима только в случае тяжелой печеночной недостаточности во избежание передозировки препарата

При оценке ФК/ФД-свойств антибиотика и их влияния на эффективность лечения используется ряд ФК/ФД-параметров: время превышения минимальной подавляющей концентрации (МПК) антибиотика ( $T > \text{МПК}$ ), отношение площади под фармакокинетической кривой (AUC) к МПК ( $\text{AUC}/\text{МПК}$ ), отношение максимальных концентраций антибиотика к МПК ( $C_{\text{max}}/\text{МПК}$ ).

В зависимости от этих параметров все антибиотики подразделяют на 3 группы (табл. 1) [9]:

- обладающие концентрационно-зависимым эффектом и длительным постантибиотическим действием субингибирующих концентраций препарата;
- обладающие времязависимым эффектом и отсутствием или минимальным действием субингибирующих концентраций. При этом увеличение концентрации не сказывается на эффекте антибиотиков данной группы;
- обладающие эффектом, зависящим от AUC. Как и в 1-й группе, наличие постантибиотического действия препятствует повторному росту микроорганизмов, когда концентрация активного препарата снижается ниже МПК.

Нередко 3-ю группу антибиотиков объединяют с 1-й, оставляя лишь «времязависимые» и «концентрационно-зависимые» антибиотики.

**Таблица 1.** Распределение антибиотиков на группы в зависимости от ФК/ФД (адаптировано из [10])

	Концентрационно-зависимые	Времязависимые	Зависимые от AUC
Цель	Максимальная концентрация антибиотика	Максимальная длительность воздействия путем соблюдения частоты введения	Максимальная экспозиция препарата
Основной ФК/ФД-показатель	$C_{\max}$ /МПК	$T > \text{МПК}$	AUC/МПК
Антибиотики	Аминогликозиды Даптомицин Фторхинолоны Метронидазол Полимиксины Амфотерицин В Эхинокандины	Карбапенемы Цефалоспорины Пенициллины Линезолид Линкозамиды Макролиды (кроме азитромицина)	Тетрациклины Тигециклин Ванкомицин Азитромицин Фторхинолоны Аминогликозиды Клиндамицин Линезолид Азолы

**Примечание.** Некоторые препараты подходят под параметры не одной, а двух групп антибиотиков.

Для антибиотиков, характеризующихся концентрационно-зависимым действием (аминогликозиды и фторхинолоны), наиболее точный прогноз



эффективности может быть получен при анализе таких ФК/ФД-показателей, как АУС/МПК и  $C_{\max}$ /МПК. Причем максимальная антимикробная эффективность в отношении грамотрицательных бактерий наблюдается при достижении значений АУС/МПК, равных 80–125, или  $C_{\max}$ /МПК, равных 10–12.

Антимикробная активность  $\beta$ -лактамов (карбапенемов, пенициллинов и цефалоспоринов) не зависит от концентрации и определяется прежде всего временем, в течение которого концентрация препарата в крови превышает МПК ( $T > \text{МПК}$ ). Показано, что эффективность  $\beta$ -лактамов напрямую зависит от периода времени между введениями препарата, в течение которого концентрации будут превышать МПК для конкретных микроорганизмов. Этот показатель обозначается  $\%T > \text{МПК}$ , где  $\%T$  – часть временного интервала в процентах между введениями установленной дозы антибиотика.

Следует иметь в виду, что на предиктивную ценность фармакологических принципов, описанных выше, могут оказывать отрицательное влияние проникновение антибиотика в ткани или локальные условия, такие как кислотное или гипоксическое окружение (и то и другое возможно при наличии недренируемого абсцесса) или наличие бактериальной биопленки, которая нередко имеет место при развитии уросепсиса на фоне мочекаменной болезни или длительно стоящих мочевых катетеров [11, 12].

### **Индивидуализация терапии при сепсисе**

Оптимизация использования антибиотиков на основе их ФК/ФД-свойств может внести вклад в улучшение результатов лечения больных с сепсисом. Большое проспективное многонациональное фармакокинетическое исследование, опубликованное в 2014 г., в котором изучались концентрации 8 время-зависимых  $\beta$ -лактамных антибиотиков в крови, показало, что концентрации антибиотика выше МПК в течение 50 % интервала дозирования ( $50 \%T > \text{МПК}$ ) не были достигнуты у 16 % больных [13]. В другом исследовании было выявлено, что 21 % пациентов не достигают целевого ФК/ФД-параметра  $T > \text{МПК}$ , превышающего 50 %, а оптимальные концентрации антибиотиков, в 4 раза превышающие МПК, в течение 50 % интервала дозирования и всего интервала дозирования определяются лишь у 49 и 35 % больных, находящихся в ОРИТ, соответственно [9].

Еще сложнее, если речь идет о заведомо более токсичном антибиотике, каким, в частности, является ванкомицин. В соответствии с ФК/ФД-анализом введение стандартных доз ванкомицина в 33 % случаев характеризуется риском недостижения рекомендуемого значения АУС/МПК (для *Staphylococcus aureus*), а результаты моделирования методом Монте-Карло выявили: чтобы достичь нужного эффекта в случае инфекций, вызванных резистентными стафилококками, необходимы дозы ванкомицина свыше 3000 мг/сут [11].

В связи с этим ведутся исследования по возможности использования длительных инфузий ванкомицина.

Необходимо учитывать, что при лечении септических больных всегда имеется риск введения препарата в субоптимальных концентрациях, причем он выше риска развития нежелательных явлений в связи с передозировкой, особенно у гидрофильных антибиотиков. Однако передозировка встречается намного реже, чем введение недостаточных доз. Субоптимальное дозирование, к сожалению, не только компрометирует клинические результаты, но и способствует развитию множественной лекарственной резистентности.

Полагают, что у септических больных при использовании времязависимых антибиотиков ( $\beta$ -лактамов) показатель  $T > \text{МПК}$  должен составлять не менее 70 % интервала дозирования (в отличие от прочих пациентов, для которых достаточно превышения МПК в течение 40–50 % интервала дозирования), что необходимо для осуществления бактерицидного действия  $\beta$ -лактамов, и для достижения этой цифры препараты должны назначаться в виде длительной инфузии [6]. Также считается, что поддержание концентраций антибиотиков свыше МПК в течение 90–100 % интервала дозирования позволит предотвратить развитие резистентности [11].

Анализ имеющихся данных при использовании  $\beta$ -лактамных антибиотиков показал, что необходимо рассматривать 3 подхода к улучшению эффективности терапии: высокие дозы препаратов, максимально разрешенная частота их введения и длительные инфузии.

При этом только лишь увеличение дозы  $\beta$ -лактамных антибиотиков неэффективно, так как оно повышает  $T > \text{МПК}$  всего на 1–2 ч. Более частое введение препарата нередко является сложным для персонала, требуя больше времени на приготовление и введение. Поэтому длительные и продленные инфузии являются наиболее подходящими вариантами повышения активности антибиотиков, так как они позволяют достичь увеличения эффективности, не повышая суммарную суточную дозу препарата, что также выгодно экономически [11].

### **Интермиттирующее введение и продленные или длительные инфузии антибиотиков**

В проспективном многоцентровом двойном слепом исследовании у больных с тяжелым сепсисом, которым вводили пиперациллин/тазобактам, меропенем или тикарциллин/клавуланат, в дозах превышающих МПК в течение 50 % времени концентрации антибиотика (82 % против 29 %;  $p = 0,001$ ) и частота клинического излечения (70 % против 43 %;  $p = 0,037$ ) были выше в группе, получавшей длительные инфузии препаратов, чем в группе интермиттирующего болюсного введения антибиотиков [14]. По данным метаанализа 14 исследований (8 ретроспективных, 3 проспективных и 3 ран-

доминированных клинических исследования), сравнившего продленные ( $\geq 3$  ч) или длительные (24 ч) инфузии препаратов против кратковременной (20–60 мин) инфузии карбапенемов и пиперациллина/тазобактама у пациентов в критическом состоянии, при длительных инфузиях отмечалась более низкая смертность больных (ОР 0,59; 95 % ДИ 0,41–0,83) [15].

Длительная инфузия гарантирует наибольшую концентрацию препарата в равновесном состоянии при той же самой суммарной суточной дозе, минимизацию колебаний уровня препарата в сыворотке крови и уменьшение времени, затрачиваемого на приготовление ежедневных внутривенных инфузий [11].

Длительная инфузия может ограничиваться физико-химической нестабильностью препарата (из-за необходимости 24-часовой экспозиции) при комнатной температуре. Кроме того, 24-часовые инфузии требуют отдельного центрального катетера для введения антибиотиков, что может увеличивать риск нозокомиальных катетер-ассоциированных инфекций.

Поэтому наибольшие эффективность и удобство, в частности при применении карбапенемов (меропенема), показали продленные (3-часовые) инфузии каждой дозы антибиотика.

## Целенаправленная антимикробная терапия

### *Лечение мультирезистентных грамотрицательных инфекций*

Как только возбудитель идентифицирован и получены данные о его антибиотикочувствительности, может быть начата целенаправленная (этиотропная) терапия. В случае выделения вирулентных и трудно поддающихся лечению мультирезистентных бактериальных возбудителей, как правило, используется комбинированная терапия.

Лечению инфекций, вызванных мультирезистентными штаммами *Pseudomonas aeruginosa*, посвящено множество исследований. В обзоре К.А. Traugott и соавт. (2011) и других работах, посвященных оценке исследований за период с 1950 по 2010 г. по лечению инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, отмечено, что своевременное назначение адекватных режимов терапии способствует достоверному сокращению длительности терапии, сроков госпитализации и снижению смертности [16]. Авторы считают, что комбинированные режимы терапии предпочтительны по сравнению с режимами монотерапии, особенно у больных с интраабдоминальными инфекциями, инфекциями нижних дыхательных путей (ИНДП) и сепсисом [16].

С другой стороны, в опубликованном в 2013 г. post-hoc анализе 593 эпизодов бактериемии, вызванной синегнойной палочкой, 30-дневная летальность была сходной у пациентов, которым вводился один препарат или комбинация антибиотиков [17]. Аналогично в метаанализе 19 исследований

комбинация β-лактама с аминогликозидом или фторхинолоном не улучшала выживаемости в сравнении с монотерапией β-лактамом при проведении как эмпирического, так и этиотропного лечения [18].

Несмотря на это, Surviving Sepsis Campaign рекомендовалось использовать комбинацию β-лактамного антибиотика расширенного спектра действия с аминогликозидом или фторхинолоном у больных с вызванной *P. aeruginosa* бактериемией, осложненной дыхательной недостаточностью и септическим шоком [2].

Важным условием успешной терапии инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, является применение препаратов в адекватных суточных дозах. При этом рекомендуются следующие препараты: цефтазидим в дозе 2 г 3 раза в сутки, цефепим 2 г 3 раза в сутки, азтреонам 2 г 3–4 раза в сутки, ципрофлоксацин 400 мг 3 раза в сутки, амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки, имипенем/циластатин 1 г 3–4 раза в сутки, меропенем 1–2 г 3 раза в сутки.

В ряде работ подчеркиваются преимущества постоянной инфузии β-лактамов по сравнению с болюсным введением антибиотиков в плане поддержания необходимой суточной концентрации, что способствует более эффективному подавлению MDR- и XDR-штаммов *P. aeruginosa*. Так, при постоянной инфузии цефтазидима в дозе 2–4 г/сут концентрация антибиотика в 4–5 раз превышала МПК, чего не отмечалось при дробном введении препарата. При введении 1 г меропенема в течение 1 ч степень подавления роста бактерий составляла 87 %, в течение 3 ч – 96 %, а при инфузии 1,5 г в течение 3 ч – 97 %. Таким образом, непрерывная инфузия β-лактамов позволила достичь максимального бактерицидного эффекта и улучшить исходы терапии инфекций, вызванных *P. aeruginosa*.

Для лечения инфекций, вызванных MDR-штаммами *Acinetobacter baumannii*, рассматриваются различные режимы монотерапии: длительные инфузии карбапенемов, высокие дозы сульбактама и ампициллина/сульбактама, цефоперазон/сульбактам, полимиксин В и полимиксин Е (колистин), тигециклин, а также комбинированные режимы терапии: карбапенемы в сочетании с защищенными β-лактамными антибиотиками (ампициллин/сульбактам, цефоперазон/сульбактам), сульбактамом (в России не зарегистрирован), рифампицином, аминогликозидами, тигециклином, полимиксином Е, комбинации сульбактама и ампициллина/сульбактама с полимиксином Е [19].

В исследовании М. Saballs и соавт. (Испания) при лечении инфекций, вызванных карбапенем-резистентными штаммами *A. baumannii*, с эффектом использовалась комбинация имипенема/циластатина с рифампицином. Однако при этом было отмечено быстрое развитие резистентности микроорганизмов к рифампицину, что затрудняет включение данного препарата в схемы лечения [20].

Сульбактам обладает высокой активностью в отношении *A. baumannii*, однако в ряде стран, в том числе и в России, данный препарат не зарегистри-

рован. В связи с этим в лечении инфекций, вызванных *A. baumannii*, используются сульбактамсодержащие препараты – цефоперазон/сульбактам и ампициллин/сульбактам.

В работе J.Y. Choi и соавт. (Корея) при оценке клинической эффективности имипенема/циластатина и цефоперазона/сульбактама в 2 группах больных с ИНДП достоверной разницы отмечено не было (80 и 60 % соответственно;  $p = 0,402$ ) [21].

В работе W. Ко и соавт. (Тайвань) сравнивали эффективность комбинации меропенема и сульбактама с таковой в группах, получавших монотерапию (одна группа получала меропенем, другая – сульбактам). Меропенем использовали в дозе 20 мг/кг каждые 8 ч, а сульбактам – в высоких дозах (40 мг/кг каждые 6 ч). Клиническая эффективность лечения была достоверно выше в группе комбинированной терапии (87, 35 и 30 % соответственно;  $p = 0,0004$ ), что подчеркивает эффективность комбинаций на основе карбапенемов [22].

Так как ампициллин/сульбактам обладает низкой токсичностью, при лечении ацинетобактерных инфекций он использовался не только в стандартных, но и в высоких дозах (18–27 г/сут). Так, 27 пациентов, находившихся в ОРИТ Больницы Гиппократата (Hippocraton General Hospital, Афины, Греция), с инфекциями, вызванными MDR *A. baumannii*, получали монотерапию ампициллином/сульбактамом в дозах 18 г/сут (1-я группа) и 24 г/сут (2-я группа). Клиническая эффективность не различалась между группами и в суммарной популяции составила 66,7 %, микробиологическая эффективность – 77,8 %. Серьезных побочных эффектов, увеличения летальности при проведении лечения отмечено не было. Был сделан вывод, что у данной категории пациентов оправдано использование высоких доз ампициллина/сульбактама [23].

В исследовании A.S. Levin и соавт. (Бразилия) также было отмечено, что при вызванных MDR *A. baumannii* инфекциях использование ампициллина/сульбактама в дозе 18 г/сут является эффективным и безопасным методом [24].

В США пациенту с менингитом, вызванным MDR *A. baumannii*, вводили ампициллин/сульбактам в дозе 3 г 8 раз в сутки (суммарно 24 г/сут). В первые 2 сут использовали стандартные дозы препарата, однако ухудшение состояния больного повлекло за собой решение о введении препарата в максимальных дозах. Был получен клинический эффект, при этом использование ампициллина/сульбактама в высоких дозах не было токсичным и не привело к серьезным побочным эффектам [25].

В настоящее время в комбинации для лечения инфекций, вызванных *A. baumannii*, нередко вводят препарат из группы глицилциклинов – тигециклин. Тем не менее при решении вопроса о лечении больных с ацинетобактерным сепсисом следует иметь в виду, что тигециклин обладает бактерио-

статическим действием и зарегистрирован только для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей (ОИКМТ), осложненных интраабдоминальных инфекций и внебольничной пневмонии. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) США настоятельно рекомендовало использовать данный препарат в соответствии с показаниями, а в лечении тяжелых инфекций применять его только в отсутствие альтернативных препаратов.

Появление карбапенемазопродуцирующих штаммов *Klebsiella pneumoniae* является еще одной серьезной проблемой в лечении тяжелых инфекций. Американцы G.C. Lee и D.S. Burgess представили обзор опубликованных исследований (2001–2011 гг.), в котором проанализировано 38 статей и 105 случаев инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими штаммами *K. pneumoniae*. Среди анализируемых инфекционных осложнений 52 % составляли инфекции кровотока, 30 % – ИНДП, 10 % – инфекции мочевыводящих путей (ИМП). Всего было проанализировано 49 (47 %) режимов монотерапии и 56 (53 %) режимов комбинированного лечения. Достоверно чаще неудачи лечения отмечались при использовании монотерапии – 49 % по сравнению с комбинированным лечением – 25 % ( $p = 0,01$ ). При ИНДП монотерапия не имела эффекта в 67 %, а комбинированная – в 29 % случаев ( $p = 0,02$ ). Отсутствие эффекта лечения при применении карбапенемов в монорежиме отмечалось в 60 %, в комбинации – в 26 % случаев ( $p = 0,03$ ). При использовании комбинаций полимиксин + карбапенемы, полимиксин + тигециклин и полимиксин + аминогликозиды лечение было неэффективным в 30, 29 и 25 % случаев соответственно [26].

На сегодняшний день не существует единых подходов для лечения инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими штаммами *K. pneumoniae*. Очевидно, что комбинированная терапия предпочтительнее монотерапии, однако необходима детальная разработка режимов лечения.

Апробированные в РОНЦ им. Н.Н. Блохина режимы лечения мультирезистентных грамотрицательных инфекций (*A. baumannii*, *K. pneumoniae*) подробно изложены в главе 2.3.

### **Лечение сепсиса, вызванного грамположительными микроорганизмами**

Грамположительные микроорганизмы, в частности стафилококки, наиболее часто вызывают катетер-ассоциированный сепсис и септический эндокардит, о которых речь пойдет в главах 4.3 и 4.4.

В лечении сепсиса, вызванного MRSA, до настоящего времени препаратом выбора остается ванкомицин, который, несмотря на наличие нефротоксичности, широко применяется при инфекциях, вызванных этим микроорганизмом.

Для лечения стафилококковой бактериемии, а также эндокардита правых отделов сердца зарегистрирован препарат из группы липопептидов – даптомицин. К сожалению, рекомендованная в инструкции максимальная доза антибиотика 6 мг/кг/сут не является оптимальной, и в последующем в соответствии с рекомендациями экспертов была предложена и применяется доза 8–10–12 мг/кг/сут.

Линезолид – препарат из группы оксазолидинонов – показан для лечения ОИКМТ и внебольничной и госпитальной пневмонии. Он обладает бактериостатическим эффектом и, несмотря на его действие на резистентные грамположительные микроорганизмы (включая MRSA, ванкомицин-резистентные энтерококки и стафилококки), не используется в лечении бактериемии и целенаправленной терапии сепсиса, хотя нередко назначается врачами с эмпирической целью при тяжелых инфекциях у больных в ОРИТ.

Подробнее о современных возможностях лечения грамположительных инфекций кровотока будет сказано ниже.

## **Новые антибиотики**

### ***Новые антибиотики с преимущественной активностью в отношении грамположительных микроорганизмов***

Широким спектром активности против грамположительных бактерий обладает телаванцин, первый представитель новой группы антибиотиков – липогликопептидов. В клинических исследованиях он показал свою активность у пациентов с вторичной бактериемией [27]. В отличие от ванкомицина доза телаванцина рассчитывается исходя из массы тела пациента (10 мг/кг). Препарат разрешен для лечения нозокомиальной пневмонии (включая ВАП) и инфекций мягких тканей, вызванных грамположительными микроорганизмами, включая мультирезистентные штаммы. Телаванцин обладает длительным постантибиотическим эффектом и вводится 1 раз в сутки (в отличие от ванкомицина). В клинически достижимых концентрациях телаванцин предотвращает образование и ингибирует рост биопленок, сформированных *S. aureus*, *S. epidermidis* и *Enterococcus faecalis*.

Как и ванкомицин, телаванцин (хотя и в незначительном проценте случаев) может приводить к развитию почечной недостаточности.

В то же время среди пациентов с ОИКМТ, имеющих снижение почечной функции, в подгрупповом анализе была констатирована более низкая клиническая эффективность телаванцина при тяжелой и среднетяжелой почечной недостаточности: при клиренсе креатинина <50 мл/мин частота выздоровления составляла 67,4% в группе телаванцина в сравнении с 82,7% в контрольной группе [28]. Причина этого непонятна.



В настоящее время арсенал средств, активных в отношении грамположительных микроорганизмов, пополнился новым препаратом из группы оксазолидинонов – тедизолидом. Этот препарат имеется в 2 формах – для парентерального и перорального введения, что позволяет проводить ступенчатую терапию. Препарат вводится 1 раз в сутки в дозе 200 мг. В настоящее время тедизолид одобрен для лечения ОИКМТ, вызванных чувствительными к нему микроорганизмами, включая *S. aureus* (в том числе MRSA),  $\beta$ -гемолитические стрептококки групп А и В и *E. faecalis*.

*In vitro* тедизолид в 4–16 раз активнее линезолида [29]. Разница в химической структуре с линезолидом объясняет активность тедизолида в отношении многих штаммов, устойчивых к линезолиду [30]. Чувствительность к линезолиду является суррогатным маркером чувствительности к тедизолиду, в то время как резистентность к линезолиду не является маркером резистентности к тедизолиду и требует определения чувствительности *in vitro* [31].

В рекомендуемой дозе тедизолид заметно менее токсичен, чем линезолид, в частности в отношении миелосупрессии и периферической и оптической нейропатии – серьезных побочных эффектов, описанных при применении линезолида [32].

Имеется ограниченный опыт применения тедизолида (11 наблюдений) у больных с ОИКМТ и вторичной бактериемией. Во всех случаях пациенты ответили на проводимую терапию [33]. Опыт в лечении пациентов с сепсисом и септическим шоком отсутствует.

Среди новых антибиотиков, высокоактивных в отношении стафилококков, включая MRSA, а также стрептококков, следует отметить цефалоспорин V поколения – цефтаролина фосамил, одобренный в настоящее время для лечения ОИКМТ и внебольничной пневмонии. Есть основания предполагать, что цефтаролин может с успехом использоваться для лечения более тяжелых MRSA-инфекций, в том числе эндокардита и бактериемии, в ряде случаев являющейся следствием наличия водителя ритма (pacemaker) [34, 35]. Так, в исследовании J.C. Lin и соавт. (2013) 4 (80%) из 5 больных с эндокардитом, получавших цефтаролин, имели клинический и микробиологический эффект в виде исчезновения микроорганизма из крови через 3–7 сут лечения. Причем все больные до введения цефтаролина получали ванкомицин в течение 3–10 дней, а 1 пациент получал не только ванкомицин, но и даптомицин (во 2-й линии лечения в течение 10 дней) без эффекта (бактериемия сохранялась). Пятый больной из исследуемой группы, у которого был имплантирован кардиовертер, умер на 4-е сутки на фоне терапии цефтаролином от остановки сердца, при этом эффект лечения цефтаролином оценить не удалось [35].

В настоящее время изучение цефтаролина продолжается. Учитывая его высокую активность в отношении MRSA и низкую токсичность, представляется интересным оценить его эффективность при MRSA-бактериемиях.



Существует ряд других новых антибиотиков, активных в отношении грамположительных инфекций, однако они либо находятся в процессе III фазы клинических испытаний (оритаванцин, далбаванцин), либо не зарегистрированы в нашей стране (цефтобипрол).

### **Новые антибиотики с преимущественной активностью в отношении грамотрицательных микроорганизмов**

Практически одновременно на рынке появились 2 комбинированных антибиотика, активных в отношении грамотрицательных микроорганизмов, – цефтазидим/авибактам и цефтолозан/тазобактам. Оба препарата в процессе проведения III фазы клинических испытаний при интраабдоминальных инфекциях проявили себя не хуже меропенема, а их использование позволит сократить количество применяемых карбапенемов и тем самым уменьшить распространение карбапенем-резистентных грамотрицательных микроорганизмов.

Цефтазидим/авибактам содержит всем известный цефалоспорин III поколения (цефтазидим) и новый не-β-лактаменный ингибитор – авибактам. Препарат активен в отношении большинства энтеробактерий, включая цефтазидим-резистентные штаммы, а также продуценты БЛРС и карбапенемаз. Цефтазидим/авибактам также активен в отношении синегнойных палочек, в том числе резистентных штаммов, но не активен в отношении *A. baumannii*.

Препарат рекомендован для лечения интраабдоминальных инфекций (в комбинации с метронидазолом), осложненных ИМП, включая пиелонефрит, госпитальных пневмоний, включая ВАП. Важным показанием также является использование цефтазидима/авибактама для лечения инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными микроорганизмами, у пациентов с ограниченным выбором АБТ, что, по сути, отражает возможность использования препарата против мультирезистентных микроорганизмов, не ограничиваясь вышеуказанными показаниями.

Цефтолозан/тазобактам содержит новый цефалоспорин (цефтолозан) и широко используемый ингибитор (тазобактам). Помимо сходной с цефтазидимом/авибактамом активности в отношении энтеробактерий и синегнойной палочки препарат обладает активностью в отношении ряда стрептококков и анаэробного возбудителя – *Bacteroides fragilis*. Как и цефтазидим/авибактам, данный препарат не используется для лечения инфекций, вызванных ацинетобактерами.

Цефтолозан/тазобактам активен в отношении *Proteus mirabilis* и индол-положительных протеев, что выгодно отличает его от тигециклина и полимиксинов, которые не могут быть использованы для лечения инфекций, вызванных MDR *Proteus* spp., и делает его препаратом выбора в этом случае.

Одобреными показаниями к применению цефтолозана/тазобактама являются осложненные интраабдоминальные инфекции (в комбинации с метронидазолом) и осложненные ИМП, включая пиелонефрит. Проводится клиническое исследование III фазы по лечению больных с ВАП [36].

В обзорной статье K.J. Goodlet и соавт. (2016) отмечено, что при инфекциях, вызванных MDR *P. aeruginosa*, предпочтительно использовать цефтолозан/тазобактам ввиду большей стабильности в сравнении с цефтазидимом в отношении множества механизмов резистентности, которыми обладает синегнойная палочка, в отличие от цефтазидима/авибактама, который активен в отношении более широкого спектра энтеробактерий [37].

Тем не менее проведение эмпирической терапии этими 2 препаратами предпочтительно ограничить пациентами группы высокого риска (например, больные с третичным перитонитом) во избежание развития резистентности [37].

Следует отметить, что ведутся работы по разработке и других комбинированных антибиотиков, которые будут активны в отношении мультирезистентных грамотрицательных микроорганизмов. Это азтреонам/авибактам, меропенем/ваборбактам, имипенем/релебактам и др., которые находятся в настоящее время на разных стадиях клинических испытаний.

### **Дезэскалация и длительность антибиотикотерапии**

Лишь незначительное количество исследований касалось оценки клинического эффекта дезэскалационной стратегии при сепсисе. В исследовании 2014 г. у 712 больных с сепсисом было показано, что дезэскалационная терапия сочеталась с более низкой 90-дневной летальностью (ОР 0,55; 95 % ДИ 0,34–0,87;  $p = 0,011$ ) как в общей когорте больных, так и в подгруппе, получавшей рациональную эмпирическую антимикробную терапию [38]. Ежедневная повторная оценка антимикробной терапии и проведение дезэскалации рекомендованы Surviving Sepsis Campaign [2].

Учитывая гетерогенность пациентов с сепсисом, неудивительно, что практически отсутствуют работы по оценке оптимальной длительности антибиотикотерапии при сепсисе. В Surviving Sepsis Campaign мы находим рекомендации проведения 7–10-дневного курса лечения [2]. Однако это может в большей степени касаться больных с грамотрицательным сепсисом, имеющих эффект на фоне проводимого лечения и не имеющих выраженной сопутствующей патологии.

Лечение стафилококкового сепсиса/бактериемии, вызванной *S. aureus*, желательно проводить в течение не менее 14 дней после получения последнего отрицательного посева крови, так как данный микроорганизм является высоковирулентным и может давать «отсевы» в другие органы (почки, эндо-

кард и др.), поэтому чрезмерно раннее прекращение лечения в случае стафилококкового сепсиса нецелесообразно.

### **Антибиотики, наиболее часто используемые для лечения сепсиса доказанной этиологии**

#### **Метициллин-чувствительный *Staphylococcus aureus* (MSSA)**

Препаратами выбора для лечения инфекций, вызванных MSSA, являются цефалоспорины I–II поколения и ингибитор-защищенные пенициллины. Однако, учитывая узкий спектр действия цефалоспоринов I–II поколения, они практически не применяются в эмпирической терапии сепсиса, несмотря на то, что ранее цефазолин в дозе 2 г 4 раза в сутки использовался для лечения септического эндокардита, вызванного MSSA.

Еще одним препаратом, активным в отношении MSSA-инфекции, является защищенный пенициллин – амоксициллин/клавуланат, который разрешен для применения в случаях септического аборта и послеродового сепсиса (см. главу 4.2). Более широкие зарегистрированные показания к ампициллину/сульбактаму позволяют использовать его согласно инструкции в лечении сепсиса, вызванного чувствительными к препарату микроорганизмами, включая MSSA, при локализации первичного очага в желчевыводящих путях, костной системе и др. (табл. 2).

Кроме того, большинство препаратов, обладающих широким спектром действия, также активны в отношении MSSA, но в силу этого не используются для лечения MSSA-бактериемии, так как предпочтительно введение более узкоспектрального и высокоэффективного антибиотика.

Следует иметь в виду, что при инфекциях, вызванных метициллин-чувствительными стафилококками, активность препаратов, используемых для лечения MRSA, в частности ванкомицина, ниже таковой при использовании ингибитор-защищенных пенициллинов и цефалоспоринов I–II поколения.

**Таблица 2.** Антибиотики, активные в отношении грамположительных и грамотрицательных возбудителей инфекции, в том числе используемые в лечении сепсиса (подробности см. в тексте главы)

Антибиотик	Стандартная доза	Максимально разрешенная доза	Комментарии
<b>Пенициллины</b>			
Ампициллин/сульбактам	1,5–3,0 г × 4 раза в сутки	3,0 г × 4 раза в сутки	В исследованиях применялся в дозах до 18–27 г/сут. Содержит сульбактам, активный в отношении <i>A. baumannii</i>

Антибиотик	Стандартная доза	Максимально разрешенная доза	Комментарии
Тикарциллин/ клавуланат	3,1 г × 4 раза в сутки	3,1 г × 6 раз в сутки	Активен в отношении не продуцирующих БЛРС энтеробактерий. Также при наличии чувствительности <i>in vitro</i> может применяться в лечении сепсиса, вызванного <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Пиперациллин/ тазобактам	4,5 г × 3 раза в сутки	4,5 г × 3 раза в сутки	Активен в отношении не продуцирующих БЛРС энтеробактерий и некоторых штаммов энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, а также <i>P. aeruginosa</i> . В связи с антисинегнойной активностью рекомендуется избегать широкого назначения данного препарата при инфекциях, при которых имеется альтернатива его использованию
<b>Цефалоспорины</b>			
Цефтриаксон	2,0 г × 1 раз в сутки	2,0 г × 2 раза в сутки	Не активен в отношении энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, и <i>P. aeruginosa</i>
Цефоперазон/ сульбактам	2,0–4,0 г × 2 раза в сутки	4,0 г × 2 раза в сутки	Активен в отношении энтеробактерий, в том числе некоторых продуцентов БЛРС, слабо активен в отношении <i>P. aeruginosa</i> . Как сульбактамсодержащий препарат, может быть использован в комбинациях для лечения инфекций, вызванных <i>A. baumannii</i> (в дозе 8 г/сут)
Цефтазидим	1,0 г × 3 раза в сутки или 2,0 г × 2 раза в сутки	2,0 г × 3 раза в сутки	В связи с наличием антисинегнойной активности не рекомендуется назначать в ситуациях, когда этот микроорганизм отсутствует или не подозревается
Цефепим	1,0 г × 3 раза в сутки или 2,0 г × 2 раза в сутки	2,0 г × 3 раза в сутки	

Антибиотик	Стандартная доза	Максимально разрешенная доза	Комментарии
Цефтаролин	600 мг × 2 раза в сутки	600 мг × 2 раза в сутки	Активен в отношении MRSA, а также некоторых не продуцирующих БЛРС энтеробактерий. Имеется ограниченный клинический опыт использования у больных с инфекциями кровотока во 2-й линии лечения
Цефтазидим/ авибактам	2,5 г × 3 раза в сутки	2,5 г × 3 раза в сутки	Активен в отношении большинства энтеробактерий, включая продуценты БЛРС и карбапенемаз. Активен в отношении синегнойных палочек, в том числе резистентных штаммов
Цефтолозан/ тазобактам	1,5 г × 3 раза в сутки	1,5 г × 3 раза в сутки	Активен в отношении энтеробактерий, включая БЛРС-продуценты и некоторые продуценты карбапенемаз. Активен в отношении MDR <i>P. aeruginosa</i> , а также <i>Streptococcus pyogenes</i> и <i>Proteus spp.</i>
<b>Карбапенемы</b>			
Эртапенем	1,0 г × 1 раз в сутки	1,0 г × 1 раз в сутки	Активен в отношении БЛРС-продуцирующих энтеробактерий (необходимо определение чувствительности <i>in vitro</i> ). Не активен в отношении карбапенемазопродуцирующих энтеробактерий, <i>P. aeruginosa</i> и <i>A. baumannii</i> . При наличии чувствительности <i>in vitro</i> может применяться в качестве деэскалации после других карбапенемов

Антибиотик	Стандартная доза	Максимально разрешенная доза	Комментарии
Имипенем	0,5 г × 4 раза в сутки	1,0 г × 4 раза в сутки	<p>Карбапенемы – наиболее широкоспектральные и наиболее активные антиграммотрицательные антибиотики. Активны в отношении БЛРС-продуцирующих энтеробактерий, <i>P. aeruginosa</i>. Используются в эмпирической и этиотропной терапии сепсиса. В лечении MDR-инфекций, вызванных <i>A. baumannii</i>, <i>K. pneumoniae</i>, <i>P. aeruginosa</i>, используются в комбинациях с другими антиграммотрицательными препаратами, даже если <i>in vitro</i> имеется устойчивость к карбапенемам, так как в этой ситуации схемы с карбапенемами оказываются эффективнее других препаратов, применяемых в монотерапии.</p> <p>В ситуациях, когда можно назначить больному не столь широкую и не столь «сильную» терапию, лучше воздержаться от применения карбапенемов из-за возможного усугубления развития резистентности к ним</p>
Меропенем	1,0 г × 3 раза в сутки	2,0 г × 3 раза в сутки	
Дорипенем	0,5 г × 3 раза в сутки	1,0 г × 3 раза в сутки*	
<b>Монобактамы</b>			
Азтреонам	1,0–2,0 г × 3–4 раза в сутки	2,0 г × 4 раза в сутки	Активен в отношении энтеробактерий и <i>P. aeruginosa</i> при наличии чувствительности <i>in vitro</i>
<b>Аминогликозиды</b>			
Гентамицин	3 мг/кг/сут	5 мг/кг/сут	Нефротоксичный антибиотик. Целесообразно использовать только при отсутствии локальных данных о наличии резистентности
Амикацин	1000 мг/сут (15 мг/кг/сут)	15 мг/кг/сут (но не более 1500 мг)	Нефротоксичный антибиотик. Обладает антисинегнойной активностью. Как и другие аминогликозиды, используется исключительно в комбинациях

Антибиотик	Стандартная доза	Максимально разрешенная доза	Комментарии
<b>Фторхинолоны**</b>			
Ципрофлоксацин	400 мг × 2–3 раза в сутки	400 мг × 3 раза в сутки	Спектр действия включает стафилококки (не-MRSA) и грамотрицательную флору, в том числе чувствительные штаммы <i>P. aeruginosa</i> . Однако максимальная доза препарата недостаточна для того, чтобы перекрыть <i>P. aeruginosa</i> , поэтому лучше использовать его в комбинированной терапии. Не активен в отношении MDR грамотрицательных бактерий, стрептококков и анаэробов. В настоящее время высока резистентность к фторхинолонам, поэтому необходимо определение чувствительности <i>in vitro</i>
<b>Гликопептиды</b>			
Ванкомицин	1,0 г × 2 раза в сутки	15 мг/кг × 2 раза в сутки	Доза рассчитывается исходя из фактической массы тела. Тем не менее не рекомендуется значительно превышать стандартную дозу препарата (1,0 г × 2 раза в сутки) из-за возможного развития нефротоксичности. Необходим мониторинг концентраций ванкомицина в крови
<b>Липогликопептиды</b>			
Телаванцин	10 мг/кг (750 мг) × 1 раз в сутки	10 мг/кг (750 мг) × 1 раз в сутки	Рекомендован для лечения госпитальной пневмонии, в том числе ВАП, вызванной <i>S. aureus</i> , включая MRSA, и другими стафилококками
<b>Оксазолидиноны</b>			
Линезолид	600 мг × 2 раза в сутки	600 мг × 2 раза в сутки	Бактериостатик. Не используется для целенаправленной терапии, так как сепсис отсутствует в показаниях. Эмпирически применяется при тяжелых инфекциях в комбинациях с цефалоспоридами или карбапенемами

Антибиотик	Стандартная доза	Максимально разрешенная доза	Комментарии
Тедизолид	200 мг × 1 раз в сутки	200 мг × 1 раз в сутки	Активен в отношении стафилококков, включая MRSA, β-гемолитических стрептококков групп А и В и <i>E. faecalis</i> . В настоящее время одобрен для лечения ОИКМТ. Отдельные случаи лечения ОИКМТ с вторичной бактериемией не позволяют в отсутствие соответствующих клинических испытаний использовать препарат для лечения сепсиса
<b>Липопептиды</b>			
Даптомицин	350–500 мг (и более) × 1 раз в сутки или 4–6 мг/кг/сут	8–10–12 мг/кг/сут	Активен в отношении стафилококков, включая MRSA и <i>S. aureus</i> с промежуточной чувствительностью к ванкомицину. Обладает бактерицидным действием, поэтому является заменой ванкомицину при инфекциях кровотока. Отсутствующая в инструкции доза 8–10–12 мг/кг/сут рекомендована экспертами для лечения больных с инфекциями кровотока
<b>Глицилциклины</b>			
Тигециклин	100 мг – 1-я доза, далее 50 мг каждые 12 ч	100 мг – 1-я доза, далее 50 мг каждые 12 ч	Лечение сепсиса отсутствует в показаниях к применению тигециклина из-за создания низких концентраций препарата в крови. Эмпирически используется при тяжелых инфекциях, вызванных MDR <i>A. baumannii</i> и <i>K. pneumoniae</i> , в комбинациях с карбапенемами, аминогликозидами или полимиксином. Не используется для целенаправленной терапии MRSA-инфекции, так как есть более узкоспектральные препараты



Антибиотик	Стандартная доза	Максимально разрешенная доза	Комментарии
<b>Полимиксины</b>			
Полимиксин В	1,5–2,5 мг/кг (за 2 введения) (максимально – 150 мг)	1,5–2,5 мг/кг (за 2 введения) (максимально – 150 мг)	Показаниями к применению являются тяжелые инфекции, вызванные грамотрицательными бактериями с множественной резистентностью, в том числе сепсис
Полимиксин Е (колистин)***	1–2 млн ЕД × 2–3 раза в сутки	2 млн ЕД × 3 раза в сутки	
<b>Другие группы антибиотиков</b>			
Фосфомицин	2,0 г × 2–4 раза в сутки в/в	4,0 г × 4 раза в сутки в/в	Широкоспектральный бактерицидный антибиотик, активный в отношении MRSA, VRE и MDR-энтеробактерий. Может быть включен в комбинации для лечения инфекций, вызванных синегнойной палочкой. Дозы препарата для в/в введения (8–16 г) значительно превосходят дозу для перорального лечения уроинфекций (3 г), и в/в введение не может быть заменено пероральным

**Примечание.** \*В инструкции максимальная доза дорипенема 1,0 г × 3 раза в сутки рекомендована для лечения госпитальных пневмоний, включая ВАП.

\*\*Кроме ципрофлоксацина сепсис в показаниях фигурирует лишь у пefлоксацина. Препарат применяется редко и не обладает активностью в отношении *P. aeruginosa* и MDR-микроорганизмов.

\*\*\*В России зарегистрирована только форма препарата для ингаляционного введения.

### **Метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA)**

Повышенный риск неэффективности лечения стафилококковых инфекций обусловлен метициллин-резистентными штаммами *S. aureus* (MRSA). Маркером MRSA в антибиотикограмме является резистентность к оксацилину. MRSA проявляют устойчивость ко всем β-лактамным антибиотикам (пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам), а также нередко к аминогликозидам, фторхинолонам, макролидам и линкозамидам.

Проблема MRSA-инфекций наиболее актуальна в отделениях реанимации и интенсивной терапии, травматологии, ожоговой травмы, гнойной хи-

рургии. В Европе доля инвазивных инфекций, вызванных MRSA, колеблется от <1 до 50 %, в среднем составляя  $\geq 25$  % [39]. При этом инфекции, вызванные MRSA, имеют большое медицинское и социальное значение, так как сопровождаются более высокой летальностью и требуют больших материальных затрат на лечение.

Препаратами для лечения MRSA-инфекций являются ванкомицин, даптомицин, линезолид и др. (см. табл. 2). Активностью против MRSA обладают также фузидиевая кислота, рифампицин, клиндамицин, моксифлоксацин, триметоприм/сульфаметоксазол, цефтаролин, тетрациклины, однако они не используются для лечения стафилококкового сепсиса.

Основным препаратом для лечения MRSA-инфекции является ванкомицин. Несмотря на нефротоксичность, благодаря своей невысокой стоимости ванкомицин широко используется как в эмпирической, так и в целенаправленной терапии.

В последние годы появились данные о том, что при инфекциях, вызванных штаммами MRSA с МПК, равными 1,5–2,0 мкг/мл (*in vitro* эти штаммы являются чувствительными), эффективность ванкомицина ниже, а летальность выше. Поэтому ряд авторов считает, что в случае выделения подобных микроорганизмов необходимо решить вопрос об использовании других препаратов для лечения пациентов [40].

При применении ванкомицина также существуют проблемы с достижением соответствующих эффективности фармакокинетических параметров. Так, стандартные дозы в 33 % случаев не позволяли достичь рекомендуемого значения AUC/МПК у больных с инфекциями, вызванными *S. aureus*, что могло приводить к неблагоприятному клиническому исходу [41]. В связи с этим обсуждается возможность использования более высоких доз ванкомицина (до 3–5 г/сут вместо рекомендуемых сейчас 2 г/сут). Однако это сопряжено с высоким риском развития почечной недостаточности.

Также обсуждается вопрос о целесообразности проведения длительных инфузий ванкомицина (по крайней мере, в случае выделения штаммов *S. aureus* с МПК ванкомицина  $> 1$  мкг/мл).

В любом случае у пациентов с нормальной почечной функцией и нормальной массой тела ванкомицин в дозе 1 г  $\times$  2 раза в сутки продолжает оставаться препаратом первого выбора при лечении бактериемии и сепсиса, вызванных MRSA.

Синергидное действие ванкомицина и  $\beta$ -лактамовых антибиотиков при MRSA-бактериемии было показано у 96 % больных, получавших ванкомицин вместе с пиперациллином/тазобактамом [42]. Также имеются работы, описывающие успешное использование комбинаций ванкомицина и флуоксациллина [33]. Комбинации ванкомицина с антибиотиками других классов (не  $\beta$ -лактамы), а именно рифампицином, фузидиевой кис-

лотой, триметопримом/сульфаметоксазолом, доксициклином, гентамицином, ципрофлоксацином в различных сочетаниях, не приводили к лучшему эффекту [33].

Что касается появившегося недавно телаванцина (подробнее см. выше), то в настоящее время идет накопление опыта работы с этим препаратом, а количество и качество его побочных эффектов уточняется.

В лечении MRSA-инфекций кровотока даптомицин является альтернативой ванкомицину. Ввиду узкого спектра действия и высокой (в сравнении с ванкомицином) стоимости он редко используется в эмпирической терапии сепсиса.

В целенаправленной терапии сепсиса даптомицин используется в дозах 8–10–12 мг/кг/сут (превышающих рекомендованную в инструкции дозу 4–6 мг/кг/сут), рекомендованных экспертами в целях преодоления развития резистентности к препарату. При выделении штаммов золотистого стафилококка с промежуточной чувствительностью к ванкомицину (*vancomycin-intermediate S. aureus*, VISA) даптомицин является препаратом первого выбора.

В случаях, когда на фоне проводимой терапии персистирует бактериемия, используются комбинации антибиотиков. Так, продемонстрирован синергидный эффект даптомицина в сочетании с  $\beta$ -лактамами, в частности с цефтаролином. Причем проводимая через 4–8 сут деэскалация и продолжение терапии одним из двух препаратов было равно по эффективности комбинированной терапии и превосходило результаты монотерапии даптомицином, а в отдельных случаях позволило осуществить эрадикацию микроорганизма после предшествующей неэффективной терапии даптомицином [43].

Еще одна комбинация (даптомицин + триметоприм/сульфаметоксазол) позволила быстро (в среднем через 2,5 сут) достичь эрадикации MRSA из крови [44].

В любом случае эффективность подобных комбинаций может быть установлена лишь при проведении проспективных рандомизированных исследований [33].

Линезолид, как уже упоминалось, нередко используется в эмпирической терапии в комбинациях с препаратами, активными в отношении грамположительных микроорганизмов (если предполагается смешанная грамположительная и грамотрицательная инфекция), однако он не создает длительно существующих концентраций в крови, что является решающим фактором для лечения инфекций кровотока, и поэтому не используется в целенаправленной терапии сепсиса, вызванного MRSA [40].

Эффективность нового препарата из группы оксазолидинонов – тедизолида – в отношении MRSA-бактериемии еще предстоит изучить.

Что касается цефалоспоринов V поколения – цефтаролина, то его действие как анти-MRSA-препарата продемонстрировано при ОИКМТ, а как препарата

против MSSA и стрептококков – при внебольничной пневмонии. Об отдельных случаях эффективности цефтаролина при инфекциях кровотока и эндокардитах говорилось выше.

Тигециклин является одним из препаратов, активных в отношении MRSA, однако следует иметь в виду, что в отличие от ванкомицина и даптомицина тигециклин обладает более широким спектром действия, поэтому использование данного препарата для лечения моноинфекций, вызванных MRSA, нецелесообразно. Кроме того, данный препарат создает высокие концентрации в тканях, а не в крови, поэтому малоэффективен в рекомендуемых в настоящее время дозах для лечения инфекций кровотока. Гипотетически обсуждается возможность использования более высоких доз тигециклина для лечения бактериемий, однако подобные рекомендации в настоящее время отсутствуют.

Еще один препарат с антистафилококковой активностью – фосфомицин. Это широкоспектральный бактерицидный антибиотик, активный в отношении MRSA, VRE и MDR-энтеробактерий. В настоящее время он широко используется перорально для лечения уроинфекций в дозе 3 г/сут. В то же время препарат для в/в введения показан для лечения более широкого спектра заболеваний: ИМП, пневмоний, перитонитов, септицемии и др. При этом дозы препарата могут составлять 2–4 г × 2–4 раза в сутки в/в.

В метаанализе 128 исследований в/в применения фосфомицина, представленном В. Grabein и соавт. (2017), отмечено значительное различие применявшихся суточных доз фосфомицина: 12,7 г (182 мг/кг/сут) – во Франции, Германии и Австрии, 15,7 г (220 мг/кг/сут) – в Испании, >20 г/сут (>285 мг/кг/сут) – в отдельных исследованиях [45].

В исследовании М. Otsuka и соавт. (1994) у пациентов с ИНДП (50 % – пневмоний) фосфомицин в дозе 2 г × 2–4 раза в сутки в комбинации с цефметазолом в дозе 2 г × 2 раза в сутки был активен в 73 % случаев, а в комбинации с другим β-лактамным антибиотиком (фломоксефом в дозе 2 г × 2 раза в сутки) – в 64 %. Следует отметить, что возбудителями являлись MRSA (23 больных), а также MRSA в ассоциации с другими микроорганизмами (39 больных, в том числе *P. aeruginosa* (14), *K. pneumoniae* (5), *Enterococcus* spp. (5) и др.) [46].

А. Guerreiro и соавт. (1986) в исследовании с дизайном «случай – контроль» оценивали фосфомицин в лечении остеомиелита, вызванного золотистым стафилококком и другими, преимущественно грамположительными, возбудителями. Фосфомицин в монотерапии в дозе 150 мг/кг/сут был равноэффективен его комбинации с другими антибиотиками и оказывал клинический эффект у 80 % больных, микробиологический эффект – у 90–95 % больных [47].

В ряде исследований фосфомицин применялся в лечении бактериемии/сепсиса в комбинации с пенициллинами или цефалоспоридами, однако ввиду различия использованных доз и одновременно применяемых препара-

тов сделать однозначный вывод сложно (эффективность варьировала от 59 до 94 %) [45].

### **Коагулазонегативные стафилококки**

Большинство препаратов, применяемых для лечения MRSA-инфекций, также могут быть использованы для лечения инфекций, вызванных метициллин-резистентными коагулазонегативными стафилококками, в частности метициллин-резистентным эпидермальным стафилококком, если заподозрена или доказана их роль как возбудителя инфекции.

Препаратом выбора для эмпирической терапии является ванкомицин, однако отмечается снижение чувствительности к этому препарату, особенно у штаммов *Staphylococcus haemolyticus* [40]. В таких ситуациях, как правило, используется даптомицин.

### **Стрептококки**

Многие стрептококки являются нормальными обитателями кожи и слизистых оболочек и нередко контаминируют гемокультуры. Наибольшее клиническое значение имеют инфекции, вызванные *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus agalactiae*.

Вырабатываемые *S. pyogenes* (стрептококк группы А) экзотоксины и ферменты (стрептолизины S и O, повреждающие клеточные мембраны и вызывающие гемолиз, стрептокиназа, протеазы, пирогенный экзотоксин и др.) оказывают местное и системное токсическое действие вплоть до токсического шока. Наиболее тяжелой инфекцией, вызванной этим возбудителем, является некротический фасциит.

Препаратами выбора для лечения стрептококковых инфекций являются антибиотики пенициллинового ряда: амоксициллин/клавуланат 1,2 г × 3–4 раза в сутки, ампициллин/сульбактам 1,5–3,0 г × 4 раза в сутки. При аллергии на пенициллины и при тяжелом течении инфекции препаратом выбора является ванкомицин. Также в отношении действия на первичный очаг инфекции активны оксазолидиноны, цефтаролин, тигециклин.

В акушерской практике нередко сепсисы новорожденных, вызванные *S. agalactiae* (стрептококки группы В). Препаратами выбора также являются антибиотики пенициллинового ряда.

В амбулаторной практике нередко пневмококковые пневмонии (возбудитель – *S. pneumoniae*), которые могут сопровождаться развитием пневмококкового сепсиса и клиникой шока. Ввиду высокой активности против пневмококков, резистентных к аминопенициллинам, цефтриаксону, макролидам и фторхинолонам, так же как и при гриппозной пневмонии, осложненной бактериальной суперинфекцией (стафилококки, пневмококки) при отсутствии факторов риска *P. aeruginosa* и аспирации, предпочтительно использо-

вать цефтаролин (см. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых, 2014 г.). Также возможно использование ванкомицина и оксазолидинонов.

### **Энтерококки (стрептококки группы D)**

Энтерококки могут быть причиной бактериемии/сепсиса, как правило, если их причиной являются интраабдоминальные инфекции. Энтерококки входят в спектр действия ванкомицина и линезолида, поэтому нет необходимости специально назначать другие препараты, активные в отношении энтерококков, в рамках эмпирической терапии.

В целенаправленной терапии при наличии *in vitro* чувствительности энтерококка к пенициллинам препаратом выбора является ампициллин (в его отсутствие – ампициллин/сульбактам 1,5–3,0 г × 4 раза в сутки) в комбинации с гентамицином 3–5 мг/кг/сут. Интересно, что синергидный бактерицидный эффект в случае бактериемии и эндокардита, вызванных *E. faecalis*, способна оказывать комбинация ампициллина и цефтриаксона [48].

При энтерококковой инфекции, резистентной к препаратам пенициллинового ряда, может использоваться ванкомицин 1,0 г × 2 раза в сутки в/в капельно. Рекомендуемая рядом специалистов комбинация ванкомицина с гентамицином является нефротоксичной. При непереносимости ванкомицина или почечной недостаточности, а также в случае выделения VRE должен быть решен вопрос о возможности использования даптомицина, телаванцина и оксазолидинонов.

### **Энтеробактерии, не продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра действия**

Энтеробактерии достаточно многочисленны и включают в себя *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. и многие другие виды грамотрицательных палочек. Как правило, в лечении инфекций, вызванных энтеробактериями, не продуцирующими БЛРС, используются цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), не обладающие антисинегнойной активностью (она не нужна), либо защищенные пенициллины (ампициллин/сульбактам, тикарциллин/клавуланат), а также могут использоваться фторхинолоны (ципрофлоксацин и др.), аминогликозиды (в том числе гентамицин при наличии к нему чувствительности) и карбапенемы.

*In vitro* активностью в отношении энтеробактерий, не продуцирующих БЛРС, также обладают цефтазидим, цефепим, пиперациллин/тазобактам, амикацин, тобрамицин, однако использование этих препаратов нежелательно ввиду того, что они обладают антисинегнойной активностью и должны быть зарезервированы для лечения синегнойных инфекций.

Также в отношении энтеробактерий, не продуцирующих БЛРС, эффективен цефтаролин. Препарат выгоден при смешанных инфекциях (энтеробак-

терии, не продуцирующие БЛРС и карбапенемазы, + стафилококки, включая MRSA), так как в этом случае он является полноценной заменой комбинации препаратов (например, ванкомицина и азтреонама или ванкомицина и цефалоспорины III поколения).

Несомненна эффективность в отношении энтеробактерий препаратов из группы карбапенемов (в частности, эртапенема 1 г/сут) [49]. Однако в эмпирической терапии сепсиса в основном используются такие карбапенемы, как имипенем, меропенем, дорипенем.

Аминогликозиды (гентамицин, нетилмицин) могут использоваться в лечении подобных инфекций, но, во-первых, в последние годы довольно высока резистентность к этим препаратам (необходимо знать локальные данные резистентности), а во-вторых, они обладают нефротоксичностью и в связи с этим при их применении необходимо контролировать функцию почек. В любом случае аминогликозиды не должны использоваться в монотерапии.

#### ***Энтеробактерии – продуценты β-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС)***

Следует учитывать, что широкое использование цефалоспоринов III поколения и фторхинолонов вообще и для лечения инфекций, вызванных энтеробактериями, в частности способствует селекции устойчивых энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, что делает возможным использование лишь препаратов из группы карбапенемов. Широкое распространение подобных микроорганизмов отмечается во всем мире. Нередко наблюдается сочетанная резистентность БЛРС-продуцирующих штаммов к цефалоспорины III поколения и фторхинолонам.

Косвенным микробиологическим признаком продукции БЛРС является наличие резистентности хотя бы к одному из цефалоспоринов III поколения (цефотаксиму, цефтриаксону или цефтазидиму) *in vitro*. Поэтому важно интерпретировать подобный штамм как устойчивый ко ВСЕМ цефалоспорины III поколения и использовать карбапенемы, которые в этом случае являются препаратами выбора.

В лечении инфекций, вызванных энтеробактериями, продуцирующими БЛРС, могут использоваться эртапенем, имипенем, меропенем и дорипенем. Последние 3 препарата широко применяются в эмпирической и целенаправленной терапии сепсиса.

Назначение ингибитор-защищенных β-лактамов (пиперациллин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам) возможно при документированной чувствительности *in vitro*, так как они активны в отношении не всех БЛРС.

Эртапенем – антибиотик с широким спектром антимикробной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных возбудителей (за исключением MRSA, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и карбапенем-резистент-

ных энтеробактерий). Препарат может назначаться в целенаправленной терапии сепсиса при инфекциях, вызванных энтеробактериями, продуцирующими БЛРС, в частности в ситуациях, когда необходима дезэскалация после купирования симптомов сепсиса, но при сохранении очага инфекции (например, интраабдоминальный абсцесс). Эртапенем обладает потенциально низким риском селекции устойчивых к другим карбапенемам синегнойных палочек [49, 50].

Меропенем и имипенем являются устоявшимися препаратами выбора для эмпирического и целенаправленного лечения сепсиса, вызванного энтеробактериями – продуцентами БЛРС. Именно с ними сравниваются все препараты, которые планируется использовать при подобных инфекциях.

Дорипенем появился позднее меропенема и имипенема, когда на рынок вышли генерики последних. Препарат рекомендован для лечения осложненных интраабдоминальных инфекций, осложненных ИМП и нозокомиальной пневмонии, включая ВАП.

Post-hoc анализ регистрационных исследований позволил выявить группу пациентов с вторичной бактериемией (преимущественно *E. coli*). Эффективность их лечения была высокой (в среднем 86,8% (61,5–100%)) при различных инфекциях, сопровождавшихся бактериемией, но несколько ниже в сравнении с эффективностью лечения дорипенемом пациентов без бактериемии (87,7% (70,1–94,7%)), однако ограниченное число пациентов лимитировало возможности исследования [51]. В целом же активность дорипенема в отношении энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, соответствует таковой меропенема и выше таковой имипенема [51, 52].

### ***Pseudomonas aeruginosa***

Сепсис, вызванный синегнойной палочкой, – тяжелое, нередко приводящее к быстрой смерти заболевание, учитывая высокую вирулентность и частое развитие мультирезистентности данного микроорганизма. В лечении синегнойной инфекции рекомендуется использовать комбинации β-лактамов (цефалоспорины, карбапенемы, азтреонам) с аминогликозидами, обладающими антисинегнойной активностью (амикацин, тобрамицин) (синергидный эффект с β-лактамами), хотя в случае чувствительных микроорганизмов ряд авторов предполагает возможность монотерапии β-лактамными антибиотиками.

Аминогликозиды (амикацин, тобрамицин), нередко используемые для лечения синегнойной инфекции, дозируются из расчета на идеальную, или «сухую», массу тела. Это важно для расчета дозы у больных с отеками, асцитом или ожирением.

При наличии или развитии почечной недостаточности и невозможности использования аминогликозидов может применяться комбинация β-лактамов с ципрофлоксацином или двух β-лактамов (аддитивный эффект).



Одним из антибиотиков, способных заменить в этой ситуации аминокликозиды, является азтреонам – препарат из группы монобактамов, обладающий активностью в отношении грамотрицательных бактерий, в том числе синегнойной палочки. Не нефротоксичен, поэтому при наличии к нему чувствительности может включаться в схемы АБТ вместо амикацина или тобрамицина. Зарегистрирован в России, но, к сожалению, не всегда имеется в наличии.

Среди фторхинолонов активностью в отношении синегнойной палочки обладает в большей степени цiproфлоксацин, однако рекомендуемые для применения у человека максимальные дозы антибиотика (1200 мг/сут в виде инфузии и 1500 мг/сут при пероральном приеме) ниже той дозы, которая была бы активна в отношении *P. aeruginosa* (2000 мг), если бы не токсичность препарата. Поэтому данный препарат используется в лечении синегнойных инфекций только в комбинации с другими антисинегнойными препаратами.

Основополагающим моментом для лечения синегнойной инфекции также является назначение антибиотиков в максимальных разовых и суточных дозах (кроме ситуаций с коррекцией дозы из-за почечной недостаточности).

В последние годы спектр выделяемых синегнойных палочек колеблется от чувствительных ко всем тестируемым антибиотикам до MDR-штаммов [19, 53]. Ввиду широкого использования карбапенемов появились синегнойные палочки, резистентные к карбапенемам и чувствительные к другим антисинегнойным препаратам.

При лечении инфекций, вызванных MDR синегнойными палочками, необходимо комбинированная терапия. Помимо наиболее часто используемых антисинегнойных β-лактамов (пиперациллин/тазобактам, цефтазидим, цефепим, меропенем, дорипенем, имипенем) и антисинегнойных аминокликозидов (амикацин, тобрамицин) могут применяться полимиксины (полмиксин В и полмиксин Е) и фосфомицин. Возможны комбинации из 2 или даже 3 препаратов.

При промежуточной чувствительности к препарату или невысокой резистентности повысить эффективность терапии MDR *P. aeruginosa* β-лактамами антибиотиками можно путем использования длительных (3–4 ч) инфузий каждой дозы препарата.

O. Asurphon и соавт. (2016) показали, что в лечении инфекций, вызванных карбапенем-резистентными синегнойными палочками, возможно использовать карбапенемы в сочетании с пролонгированной инфузией фосфомицина в дозе 16–24 г [54].

В другом исследовании комбинированная терапия фосфомицином и высокими дозами (1 г) дорипенема в виде 4-часовой инфузии и комбинация фосфомицина и колистина (5 мг/кг/сут) были равноэффективны (60 % про-

тив 58 %) при лечении ВАП, вызванной карбапенем-резистентными *P. aeruginosa*. Оба режима были хорошо переносимы [55].

В *in vitro* исследовании К. Monden и соавт. (2002) был продемонстрирован синергидный эффект фосфомицина и офлоксацина на биопленки, образованные *P. aeruginosa* [56]. Активность фосфомицина в комбинации с другими антибиотиками также показана в деколонизации *P. aeruginosa* из легких у пациентов с муковисцидозом [57].

Группа полимиксинов представлена в настоящее время 2 препаратами – полимиксином В и полимиксином Е (колистин). Последний в нашей стране имеется лишь в ингаляционной форме. Эти препараты обладают нефротоксичностью (4–14 % для полимиксина В и 14–24 % для полимиксина Е), поэтому их относят к группе резерва и используют в комбинации с другими препаратами, когда им нет альтернативы [11, 58]. Полимиксины активны в отношении как MDR синегнойной палочки, так и MDR-ацетобактера и MDR-энтеробактерий.

Важнейшим свойством полимиксинов является способность нейтрализовать молекулы липополисахаридов, т. е. разрушать эндотоксины грамотрицательных бактерий [58, 59].

Колистин выпускается во флаконах по 1 млн ЕД (80 мг, 1 мг = 12 500 ЕД колистиметата натрия) и вводится ингаляционно по 1–2 млн ЕД 2–3 раза в сутки (максимальная суточная доза 6 млн ЕД).

Полимиксин В поставляется во флаконах по 50 мг (1 мг = 10 000 ЕД полимиксина В) и вводится в дозе 1,5–2,5 мг/кг/сут (15 000–25 000 ЕД/кг/сут), разделенной на 2 равные дозы.

Полимиксин В является препаратом выбора для лечения менингитов, вызванных *P. aeruginosa*, при этом он вводится интратекально в дозе 5 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней, затем через день. Аналогично возможно использовать полимиксин В для лечения ацетобактерных менингитов.

Количество пациентов с сепсисом, вызванным *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, в исследованиях колистина было крайне невелико, а эффективность лечения не превышала 70 % [15, 60]. В то же время в одном небольшом исследовании у 21 больного с пневмонией, вызванной *A. baumannii* и *P. aeruginosa* (штаммы, чувствительные только к колистину), была продемонстрирована возможность использования только ингаляционной терапии колистином в дозе 2–4 млн ЕД в день с хорошим эффектом (85,7 %). Ни один из пациентов в этом исследовании не получал одновременно полимиксины в/в, но они получали параллельно другие антибиотики, к которым патоген был устойчив *in vitro* [61].

В условиях ограниченного спектра антибиотиков, которые могут быть использованы для лечения инфекций, вызванных MDR синегнойной палочкой, серьезный интерес представляют 2 новых антибиотика – цефтолозан/та-

зобактам и цефтазидим/авибактам. Подробно об этих препаратах сказано в разделе «Новые антибиотики» данной главы.

### **Мультирезистентные *Acinetobacter baumannii***

Вопросы лечения инфекций, вызванных MDR-штаммами *A. baumannii*, отражены в главе 2.3, а также в данной главе (раздел «Целенаправленная антимикробная терапия»). В вышеуказанных разделах для лечения инфекций, вызванных *A. baumannii*, рекомендуется использовать:

- ампициллин/сульбактам (высокие дозы – 18–27 г/сут);
- ампициллин/сульбактам (в стандартных или высоких дозах) + карбапенемы (кроме эртапенема);
- карбапенемы + цефоперазон/сульбактам + аминогликозид (нетилмицин) ± ципрофлоксацин;
- карбапенемы + тигециклин;
- полимиксин В (предпочтительно в комбинации с вышеперечисленными препаратами).

Включение карбапенемов в комбинации для лечения инфекций, вызванных *A. baumannii* (даже если *in vitro* имеется резистентность), улучшает эффективность лечения по сравнению с монотерапией любым из указанных выше препаратов [19].

В последние годы в лечении ацинетобактерных инфекций многие врачи уповают на тигециклин. Препарат показан для лечения ОИКМТ, осложненных интраабдоминальных инфекций, внебольничной пневмонии. При этом отмечено, что препарат показан к применению в случаях, когда альтернативные антибиотики не подходят.

Однако, как уже было сказано выше, тигециклин создает низкие концентрации препарата в кровеносном русле, поэтому он не будет активен при инфекциях кровотока, возбудителем которых является *A. baumannii*.

Следует также иметь в виду, что тигециклин рекомендуется использовать только в комбинации с другими антибиотиками (наиболее эффективны комбинации с карбапенемами или колистином либо тройные комбинации).

В ходе объединенного анализа клинических данных (13 исследований III и IV фазы) по применению тигециклина по зарегистрированным и незарегистрированным показаниям выявлена большая общая летальность (т. е. смертность от любых причин, в том числе не связанных с лечением) у пациентов с тяжелыми инфекциями, получавших этот препарат. Общая летальность у пациентов, получавших тигециклин, составила 4% (150/3788), препараты сравнения – 3% (110/3646). Разница ОР летального исхода составила 0,6% (ДИ 0,1–1,2). Причины повышения общей летальности у пациентов, получавших тигециклин, не установлены. В целом летальные исходы были результа-

том ухудшения течения инфекции, осложнений инфекции или сопутствующих заболеваний [62].

Об эффективности полимиксинов в лечении инфекций, вызванных не только MDR синегнойной палочкой, но и MDR *A. baumannii*, уже говорилось выше.

### **Мультирезистентные *Klebsiella pneumoniae* и другие энтеробактерии**

Схемы лечения инфекций, вызванных этими микроорганизмами, сходны с таковыми для лечения MDR *A. baumannii*. Предпочтительны комбинации карбапенемов и полимиксинов, или карбапенемов и тигециклина, или тройные комбинации.

В комбинированные схемы этиотропной терапии инфекций, вызванных MDR-энтеробактериями, при наличии *in vitro* чувствительности может быть включен фосфомицин в дозе 8–16 г/сут в/в. Пероральный фосфомицин в дозе 3 г/сут применяется для лечения уроинфекций и не может быть использован в качестве замены в/в препарату.

Сульбактамсодержащие препараты не включаются в схемы лечения инфекций, вызываемых MDR-энтеробактериями, так как не обладают эффективностью.

Следует отметить, что широко используемый для лечения подобных инфекций тигециклин не активен в отношении протеев, а также не используется для лечения бактериемий. Основные данные по тигециклину, а также полимиксинам даны в предыдущих разделах.

Не следует забывать, что к полимиксинам, активным в отношении широкого спектра энтеробактерий (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. и некоторые другие), а также неферментирующих бактерий (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*), резистентны *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Burkholderia* spp., *Providencia* spp. и *Edwardsiella* spp. [63].

Некоторое время назад в лечении инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими бактериями, решили использовать комбинации из 2 карбапенемов (меропенем + эртапенем, дорипенем + эртапенем) [64, 65]. Подобный подход основан на предположении о том, что эртапенем, обладающий наиболее высоким сродством к карбапенемазам, будет с ними предпочтительно связываться, истощая их запасы и позволяя сохранить более высокую концентрацию «основного» карбапенема – дорипенема или меропенема [65]. Однако имеются лишь ограниченные небольшим числом пациентов и исследованиями *in vivo* данные, не позволяющие в настоящее время однозначно высказаться насчет эффективности данного подхода.

И наконец, новые антибиотики – цефтазидим/авибактам и цефтолозан/тазобактам – активны в отношении многих штаммов MDR (в том числе и ряда карбапенемазопродуцирующих) энтеробактерий.

Несмотря на то, что *Proteus mirabilis* в настоящее время не является госпитальным штаммом, активность в отношении этого вида микроорганизмов в случае приобретения им резистентности также является дополнительным преимуществом этих антибиотиков.

### ***Stenotrophomonas maltophilia***

*Stenotrophomonas maltophilia* – природно-резистентная грамотрицательная палочка, чувствительная лишь к 2 антибиотикам – триметоприму/сульфаметоксазолу и тикарциллину/клавуланату. При необходимости комбинированной терапии возможна комбинация этих препаратов или комбинация любого из них с ципрофлоксацином, который также иногда может быть активным в отношении данного возбудителя. *In vitro* штаммы *S. maltophilia* также нередко чувствительны к полимиксинам [63].

### **Прочие**

Рекомендации по лечению грибкового и анаэробного сепсиса отражены в соответствующих главах.

## **Иммуномодулирующая терапия сепсиса**

Даже при раннем диагнозе и начале антибиотикотерапии смертность от сепсиса остается высокой, возможно в связи с существованием ряда обусловленных микроорганизмами факторов, поддерживающих системную воспалительную реакцию, интенсивность которой обусловлена взаимодействием между макроорганизмом, возбудителем инфекции и гиперреакцией иммунной системы.

Идея иммунологического вмешательства при сепсисе возникла в последние 2 десятилетия и основывается на упрощенной схеме патогенеза сепсиса и предположении, что ингибирование 1 или более компонентов воспалительного каскада может играть важную роль в лечении сепсиса [66].

Основываясь на доказанной эффективности кларитромицина и других макролидов при хронических легочных инфекциях, предположили наличие иммуномодулирующего эффекта за счет уменьшения продукции слизи синегнойной палочкой (макролиды не обладают собственной активностью в отношении *P. aeruginosa*) вследствие ингибирования «чувства кворума» бактерий, стимуляции фагоцитоза альвеолярных макрофагов и ослабления воспалительной реакции в дыхательных путях посредством уменьшения высвобождения провоспалительных цитокинов эпителиальными клетками дыхательных путей [67].

Эффективность комбинации β-лактамов и макролидов была продемонстрирована в Испании у 1518 больных с внебольничной пневмонией, получавших данную комбинацию, в сравнении с монотерапией β-лактамами

антибиотиками. Смертность составила 6,9% против 13,3% соответственно ( $p = 0,001$ ) [68]. Впоследствии сходные результаты были продемонстрированы у больных с бактериемией на фоне пневмококковой пневмонии – смертность уменьшалась в 2,5 раза [69].

Основываясь на гипотезе, что для модуляции высвобождения провоспалительных цитокинов моноцитами необходимы сывороточные уровни макролидов, близкие к 10 мкг/мл, было решено включать в комбинации кларитромицин вместо азитромицина, так как последний не может продуцировать высокие уровни в сыворотке крови [67].

Наконец, у 200 больных с нозокомиальным сепсисом на фоне ВАП рандомизированным образом сравнивали кларитромицин и плацебо при их добавлении к терапии, которая применялась врачом-интенсивистом для лечения сепсиса и септического шока [66]. При этом основными возбудителями инфекции в группе больных, получавших кларитромицин, были *A. baumannii* (54,5%), *P. aeruginosa* (25,8%) и *K. pneumoniae* (7,6%). Кларитромицин добавляли в дозе 1 г в виде инфузии в течение 3 дней подряд, что позволяло предположить создание концентраций, равных 5–10 мкг/мл, в сыворотке крови. Медиана времени до разрешения ВАП составляла 10,0 дня в группе, получавшей кларитромицин, в сравнении с 15,5 дня в группе плацебо ( $p = 0,011$ ), медиана времени до деинтубации – 16,0 дня против 22,5 дня ( $p = 0,047$ ). При этом риск смерти от любых причин в группе плацебо составлял 19,00, а в группе кларитромицина – 3,78 ( $p = 0,043$ ). Авторы предполагают, что основной механизм действия был обусловлен действием на иммунную систему человека или влиянием на «чувство кворума» бактерий [66].

Добавление кларитромицина с иммуномодулирующей целью является одним из методов, позволяющих достичь большей эффективности основного лечения.

### **Развитие новых видов лечения сепсиса**

Часто упоминаемый парадокс при лечении сепсиса состоит в том, что прогресс в базовых научных знаниях по сепсису не сочетается с внедрением новых препаратов для его лечения. Точнее, несмотря на то, что разработано много новых препаратов, ни один из них в клинических исследованиях не дал серьезной и воспроизводимой выгоды в лечении.

Кроме того, в связи с дороговизной проведения клинических испытаний при внедрении препаратов на рынок в настоящее время большинство препаратов изучаются при таких «маркерных» инфекциях, как пневмония, инфекция кожи и мягких тканей, интраабдоминальная инфекция, иногда – ИМП. Соответственно, именно эти нозологии затем попадают в инструкции к зарегистрированным препаратам. И лишь потом компании на основании дополнительных клинических испытаний могут внести такое показание, как сепсис.

В связи с этим врачи нередко оперируют знаниями об эффективности того или иного препарата в отношении того или иного микроорганизма (а не показаниями к препарату) и в соответствии с этим в отдельных ситуациях вынуждены применять препараты «off-label» (вне показаний).

В отдельных ситуациях это оправдано жизнью больного, в других случаях все же лучше воспользоваться рекомендованными инструкцией препаратами. Кроме того, в спорных с правосудием ситуациях объяснить использование антибиотика «off-label» может быть затруднительно.

### **Роль врача – клинического фармаколога в лечении нозокомиальных инфекций**

В отличие от зарубежных стационаров в нашей стране не хватает врачей – клинических фармакологов (за рубежом их называют специалистами по госпитальным инфекциям – infectious disease specialist), а если такие и имеются в штате больницы, то не всегда их потенциал разумно используется.

Большинство врачей откровенно не понимают, что для правильного, рационального лечения больных с инфекциями, а тем более тяжелыми инфекциями, такими как сепсис, недостаточно просто знать антибиотики и примерно представлять, в каких ситуациях они работают.

Необходимы широкие, постоянно обновляющиеся знания, касающиеся спектра антимикробной активности, ФК/ФД, лекарственных взаимодействий антибиотиков, а главное, умение соотносить имеющиеся данные глобальной и локальной резистентности и клиническую ситуацию у конкретного больного. Именно эти знания позволяют клиническому фармакологу «прогнозировать» возможный этиологический агент в случае той или иной инфекции, препятствовать полипрагмазии и развитию побочных эффектов, назначая оптимальные комбинации антибиотиков и оптимальные дозы препаратов.

Именно клинический фармаколог может взять на себя ответственность за назначение «нестандартного», официально не разрешенного антибиотика или режима введения антибиотика, если это отвечает жизненным интересам больного.

Роль врача – клинического фармаколога хорошо понимают за рубежом. В частности, это продемонстрировано в исследовании В. Вул и соавт. на основании анализа 428 случаев бактериемии. В стационаре, где проводилось исследование, эмпирическая АБТ была эффективной в 63 % случаев, однако при оценке эффективности в зависимости от привлечения клинического фармаколога (специалиста по лечению госпитальной инфекции) оказалось, что она была значительно выше среди пациентов, консультированных таким врачом (78 % против 54 %). После получения результатов посева крови доля больных, получавших рациональную терапию, составляла 94 %, в том числе

97% – среди пациентов, консультированных клиническими фармакологами, и 89% – среди остальных больных. При этом адекватность эмпирического лечения оказывала влияние на снижение смертности от инфекций [70].

Подобные результаты получили V.G. Fowler и соавт., изучившие лечение 122 случаев сепсиса, вызванного *S. aureus*. У пациентов, при лечении которых соблюдались рекомендации клинического фармаколога, в отличие от противоположных случаев, шансы эрадикации стафилококковой инфекции были выше, а риск рецидива инфекции – ниже, несмотря на значительно большее количество случаев с отсевами инфекции на момент начала лечения [71].

Эти и многие другие работы показывают, что участие клинического фармаколога в назначении адекватной антимикробной терапии позволит не только рационально подойти к вопросам лечения и профилактики НКИ, но и оценить необходимость назначения антимикробных препаратов с учетом всех возможных осложнений конкретного антибиотика, особенно в комбинации с другими антибиотиками и препаратами, используемыми в качестве сопроводительной терапии [72]. Кроме того, клинический фармаколог является одним из основных специалистов, разрабатывающих стратегию и тактику лечения инфекционных осложнений в условиях широкого распространения резистентных микроорганизмов в клинике.

### **Заключение**

В настоящее время во всем мире осуществляется огромная работа по разработке и внедрению новых антибиотиков, которые бы могли справиться с имеющейся в данный момент резистентностью, в первую очередь резистентностью грамотрицательной флоры. Эта работа осуществляется в рамках Глобальной инициативы «10 новых антибиотиков к 2020 году». И хочется отметить, что на этом пути уже есть первые препараты, которые находятся на III фазе клинических испытаний, которые, хочется надеяться, спасут жизнь многих больных.

Поэтому, несмотря на мнение отдельных специалистов, что антибиотики в лечении сепсиса «изжили себя», что будущее за иммуномодулирующей терапией, антимикробные препараты по-прежнему остаются краеугольным камнем в лечении сепсиса и будут оставаться таковым в обозримом будущем.

### **Л и т е р а т у р а**

1. Cohen J., Vincent J.L., Adhikari N.K. et al. Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis* 2015;15(5):581–614. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)70112-X.
2. Dellinger R.P., Levi M.M., Rhodes A. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41(2):580–637. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
3. Paul M., Lador A., Grozinsky-Glasberg S., Leibovici L. Beta-lactam antibiotic monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(1):CD003344. DOI: 10.1002/14651858.CD003344.pub3.



4. Brunkhorst F.M., Oppert M., Marx G. et al. Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *JAMA* 2012;307(22):2390–9. DOI: 10.1001/jama.2012.5833.
5. Heyland D.K., Dodek P., Muscedere J. et al. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008;36(3):737–44. DOI: 10.1097/01.CCM.0B013E31816203D6.
6. Scaglione F. Appropriate use of antimicrobials: the peculiarity of septic patients. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34 Suppl 4:S52–4. DOI: 10.1016/S0924-8579(09)70568-0.
7. Asin-Prieto E., Rodriguez-Gascon A., Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamics (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother* 2015;21(5):319–29. DOI: 10.1016/j.jiac.2015.02.001.
8. Pea F., Viale P., Furlanot M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(10):1009–34. DOI: 10.2165/00003088-200544100-00002.
9. Blot S.I., Pea F., Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient – concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev* 2014;77:3–11. DOI: 10.1016/j.addr.2014.07.006.
10. Roberts J.A., Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009;37(3):840–51. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181961bff.
11. Scaglione F., Paraboni L. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the Intensive Care Unit: setting appropriate dosing regimens. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(4):294–301. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.03.015.
12. Wagenlehner F.M., Weidner W., Naber K.G. Pharmacokinetic characteristics of antimicrobials and optimal treatment of urosepsis. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(4):291–305. DOI: 10.2165/00003088-200746040-00003.
13. Roberts J.A., Paul S.K., Akova M. et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2014;58(8):1072–83. DOI: 10.1093/cid/ciu027.
14. Dulhunty J.N., Roberts J.A., Davis J.S. et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013;56:236–44.
15. Falagas M.E., Tansarli G.S., Ikawa K., Vardas K.Z. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013;56(2):272–82. DOI: 10.1093/cid/cis857.
16. Traugott K.A., Echevarria K., Maxwell P. et al. Monotherapy or combination therapy? The *Pseudomonas aeruginosa* conundrum. *Pharmacotherapy* 2011;31(6):598–608. DOI: 10.1592/phco.31.6.598.
17. Pena C., Suarez C., Ocampo-Sosa A. et al. Effect of adequate single-drug vs combination antimicrobial therapy on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: a post-hoc analysis of a prospective cohort. *Clin Infect Dis* 2013;57(2):208–16. DOI: 10.1093/cid/cit223.
18. Vardakas K.Z., Tansarli G.S., Bliziotis I.A., Falagas M.E.  $\beta$ -Lactam plus aminoglycoside or fluorquinolone combination versus  $\beta$ -lactam monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41(4):301–10. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2012.12.006.
19. Григорьевская, З.В. Стратегия лечения нозокомиальных инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, в онкологической клинике. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2015. 252 с.
20. Saballs M., Pujol M., Tubau F. et al. Rifampicin/imipenem combination in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *J Antimicrob Chemother* 2006;58(3):697–700. DOI: 10.1093/jac/dkl274.

21. Choi J.Y., Kim C.O., Park Y.S. et al. Comparison of efficacy of cefoperazone/sulbactam and imipenem/cilastatin for treatment of *Acinetobacter* bacteremia. *Yonsei Med J* 2006;47(1):63–9. DOI: 10.3349/ymj.2006.47.1.63.
22. Ko W., Lee H., Chiang S. et al. *In vitro* and *in vivo* activity of meropenem and sulbactam against a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain. *J Antimicrob Chemother* 2004;53(2):393–5. DOI: 10.1093/jac/dkh080.
23. Betrosian A.P., Frantzeskaki F., Xanthaki A., Georgiadis G. High-dose ampicillin-sulbactam as an alternative treatment of late-onset VAP from multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Scand J Infect Dis* 2007;39(1):38–43. DOI: 10.1080/00365540600951184.
24. Levin A.S., Levy E.C., Manrique A.E. et al. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. *Int J Antimicrob Agents* 2003;21(1):58–62.
25. Cawley M.J., Suh C., Lee S., Ackerman B.H. Nontraditional dosing of ampicillin-sulbactam for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. *Pharmacotherapy* 2002;22(4):527–32.
26. Lee G.C., Burgess D.S. Treatment of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2012;11:32. DOI: 10.1186/1476-0711-11-32.
27. Corey J.R., Rubinstein E., Stryjewski M.E. et al. Potential role for telavancin in bacteremic infections due to gram-positive pathogens: focus on *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2015;60(5):787–96. DOI: 10.1093/cid/ciu971.
28. Nnedu O.N., Pankey G.A. Update on the emerging role of telavancin in hospital-acquired infections. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:605–10. DOI: 10.2147/TCRM.S57376.
29. O’Riordan W., Green S., Mehra P. et al. Tedizolid phosphate for the management of acute bacterial skin and skin structure infections: efficacy summary. *Clin Infect Dis* 2014;58 Suppl 1:S43–50. DOI: 10.1093/cid/cit617.
30. Urbina O., Ferrandez O., Espona M. et al. Potential role of tedizolid phosphate in the treatment of acute bacterial skin infections. *Drug Des Devel Ther* 2013;7:243–65. DOI: 10.2147/DDDT.S30728.
31. Wilcox M.H., Dmitrieva N., Gales A. et al. Susceptibility testing and reporting of new antibiotics with a focus on tedizolid: an international working group report. *Future Microbiol* 2017. DOI: 10.2217/fmb-2017-0106. [Epub ahead of print]
32. Zhanel G.C., Love R., Adam H. et al. Tedizolid: a novel oxazolidinone with potent activity against multidrug-resistant gram-positive pathogens. *Drugs* 2015;75(3):253–70. DOI: 10.1007/s40265-015-0352-7.
33. Holubar M., Meng L., Deresinski S. Bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. New therapeutic approaches. *Infect Dis Clin North Am* 2016;30(2):491–507. DOI: 10.1016/j.idc.2016.02.009.
34. Ho T.T., Cadena J., Childs L.M. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia and endocarditis treated with ceftaroline salvage therapy. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(5):1267–70. DOI: 10.1093/jac/dks006.
35. Lin J.C., Aung G., Thomas A. et al. The use of ceftaroline focamil in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis and deep-seated MRSA infections: a retrospective case series of 10 patients. *J Infect Chemother* 2013;19(1):42–9. DOI: 10.1007/s10156-012-0449-9.
36. Ceftolozane/tazobactam (Zerbaxa®). National Drug Monograph. March 2015. URL: [https://www.pbm.va.gov/PBM/clinicalguidance/drugmonographs/Ceftolozane\\_tazobactam\\_ZERBAXA\\_Monograph.pdf](https://www.pbm.va.gov/PBM/clinicalguidance/drugmonographs/Ceftolozane_tazobactam_ZERBAXA_Monograph.pdf).
37. Goodlet K.J., Nicolau D.P., Nailor M.D. Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Ther Clin Risk Manag* 2016;12:1811–26. DOI: 10.2147/TCRM.S120811.

38. Garnacho-Montero J, Gutierrez-Pizaraya A, Escosca-Ortega A. et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2014;40(1):32–40. DOI: 10.1007/s00134-013-3077-7.
39. EARSS Annual Report. 2007. URL: [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial\\_resistance/publications-documents/Documents/2007\\_EARSS\\_Annual\\_Report.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial_resistance/publications-documents/Documents/2007_EARSS_Annual_Report.pdf).
40. Falcone M, Russo A, Venditti M. Optimizing antibiotic therapy of bacteremia and endocarditis due to staphylococci and enterococci: new insights and evidence from the literature. *J Infect Chemother* 2015;21(5):330–9. DOI: 10.1016/j.jiac.2015.02.012.
41. Del Mar Fernandez de Gatta Garcia M., Revilla N., Calvo M.V. et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. *Intensive Care Med* 2007;33(2):279–85. DOI: 10.1007/s00134-006-0470-5.
42. Dilworth T.J., Ibrahim O., Hall P. et al.  $\beta$ -Lactams enhance vancomycin activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia compared to vancomycin alone. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(1):102–9. DOI: 10.1128/AAC.01204-13.
43. Dhand A., Sakoulas G. Daptomycin in combination with other antibiotics for the treatment of complicated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Ther* 2014;36(10):1303–16. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.09.005.
44. Claesys K.C., Smith J.R., Casapao A.M. et al. Impact of the combination of daptomycin and trimethoprim-sulfamethoxazole on clinical outcomes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(4):1969–76. DOI: 10.1128/AAC.04141-14.
45. Grabein B., Graningen W., Rodriguez Bano J. et al. Intravenous fosfomycin – back to future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. *Clin Microbiol Infect* 2017;23(6):363–72. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.12.005.
46. Otsuka M., Sawahata T., Nakai T. et al. Efficacy of combination therapy against MRSA in Ibaraki Prefecture. *Jpn J Antibiot* 1994;47(6):781–9.
47. Guerrero A., Diaz-Peletier R., Hellin T. Fosfomycin in the treatment of osteomyelitis. In: Fosfomycin. Proceedings of the International Symposium. March 1986, Mexico. Madrid: Instituto de Pharmacologia Espanola (CEPA), 1987. Pp. 136–44.
48. Fernandez-Hidalgo N., Almirante B., Gavalda J. et al. Ampicillin plus ceftriaxon is as effective as ampicillin plus gentamycin for treating *Enterococcus faecalis* infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2013;56(9):1261–8. DOI: 10.1093/cid/cit052.
49. Nicolau D.P., Carmeli Y., Crank C.W. et al. Carbapenem stewardship: does ertapenem affect *Pseudomonas* susceptibility to other carbapenems? A review of evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39(1):1–5. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.08.018.
50. Borbone S., Cascone C., Santagati M. et al. Bactericidal activity of ertapenem against majority intra-abdominal pathogens. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28(5):396–401. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2006.07.018.
51. Rice D.A., Kaniga K., Lee M., Redman R. Activity of doripenem versus comparators in subjects with baseline bacteraemia in six pooled phase 3 clinical trials. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41(4):388–92. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2012.12.016.
52. Петухова И.Н., Дмитриева Н.В. Роль дорипенема в лечении тяжелых госпитальных инфекций. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология, радиология 2014;(2):12–9.
53. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С. и др. Резистентность микроорганизмов – возбудителей инфекций у онкологических больных. Сопроводительная терапия в онкологии 2005;(1):17–25.

54. Asuchon O., Mantakantikul P., Houngcaitong J. et al. Optimizing intravenous fosfomycin dosing in combination with carbapenems for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in critically ill patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) simulation. *Int J Infect Dis* 2016;50:23–9. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.06.017.
55. Apisarnthanarak A., Mundy L.N. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia with intermediate minimum inhibitory concentrations to doripenem: combination therapy with high dose, 4-h infusion of doripenem plus fosfomycin versus intravenous colistin plus fosfomycin. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39(3):271–2. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.11.012.
56. Monden K., Ando E., Iida M., Kunon H. Role of fosfomycin in a synergistic combination with ofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* growing in a biofilm. *J Infect Chemother* 2002;8(3):218–26. DOI: 10.1007/s10156-002-0186-6.
57. Mirakhar A., Gallagher M.J., Ledson M.J. et al. Fosfomycin therapy for multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2003;2(1):19–24. DOI: 10.1016/S1569-1993(02)00143-1.
58. Falagas M.E., Kasiakou S.K., Tsiodras S., Michacopoulos A. The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: a review of the recent literature. *Clin Med Res* 2006;4(2):138–46.
59. Gough M., Hancock R.E., Kelly N.M. Antidotoxin activity of cationic peptide antimicrobial agents. *Infect Immun* 1996;64(12):4922–7.
60. Gurjar M. Colistin for lung infection: an update. *J Intensive Care* 2015;3(1):3. DOI: 10.11.1186/s40560-015-0072-9.
61. Kwa A.L., Loh C., Low J.G. et al. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2005;41(5):754–7. DOI: 10.1086/432583.
62. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тигацил®.
63. Gales A.C., Reis A.O., Jones R.N. Contemporary assessment of antimicrobial susceptibility testing methods for polymyxin B and colistin: review of available interpretative criteria and quality control guidelines. *J Clin Microbiol* 2001;39(1):183–90. DOI: 10.1128/JCM.39.1.183-190.2001.
64. El Nekidy W.S., Mooty M.Y., Attallah N. et al. Successful treatment of multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae* using dual carbapenem regimen in immunocompromised patient. *IDCases* 2017;9:53–5. DOI: 10.1016/j.idcr.2017.06.005.
65. Wiskirchen D.E., Crandon J.L., Nicolau D.P. Impact of various conditions on the efficacy of dual carbapenem therapy against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41(6): 582–5. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.02.015.
66. Giamarellou-Bourboulis E.J. Immunomodulatory therapies for sepsis: unexpected effects with macrolides. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32 Suppl 1:S39–43. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.06.004.
67. Giamarellou-Bourboulis E.J. Macrolides beyond the conventional antimicrobials: a class of potent immunomodulators. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31(1):12–20. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.08.001.
68. Garcia Vazquez E., Mensa J., Martinez J.A. et al. Lower mortality among patients with community-acquired pneumonia treated with a macrolide plus a beta-lactam agent versus a beta-lactam agent alone. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24(3):190–5. DOI: 10.1007/s10096-005-1295-9.
69. Martinez J.A., Horcajada J.P., Almela M. et al. Addition of macrolide to a beta-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003;36(4):389–95. DOI: 10.1086/367541.

70. Byl B., Clevenbergh P., Jacobs F. et al. Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. Clin Infect Dis 1999;29(1):60–6. DOI: 10.1086/520182.
71. Fowler V.G., Sanders L.L., Sexton D.J. et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. Clin Infect Dis 1998;27(3):478–86.
72. Mazer-Amirshahi M., Pourmand A., May L. Newly approved antibiotics reserved for resistant infections: implications for emergency medicine. Am J Emerg Med 2017;35(1):154–8. DOI: 10.1016/j.ajem.2016.10.034.