Klinichna khirurhiia. 2021 January/February; 88(1-2):78-82.
DOI: 10.26779/2522-1396.2021.1-2.78

Антибактеріальна терапія хірургічного сепсису: сучасні підходи, погляди, стратегія і перспективи

В. В. Ващук[1], В. П. Андрющенко[1], Т. П. Кирик[1], М. І. Кушнірчук[2], Р. П. Байдала[2], А. З. Іванишин[2], Т. В. Хомченко[3]

[1]Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
[2]Львівська клінічна лікарня на залізничному транспорті,
[3]Львівський обласний центр легеневого здоров'я

Antibacterial therapy of surgical sepsis: modern approaches, views, strategy and prospects

V. V. Vashchuk[1], V. P. Andriushchenko[1], T. P. Kyryk[1], M. I. Kushnirchuk[2], R. P. Baidala[2], A. Z. Ivanyshyn[2], T. V. Khomchenko[3]

[1]Danylo Halytskyi Lviv National Medical University,
[2]Lviv Hospital in rail transport Branches,
[3]Lviv Regional Center for Pulmonary Health

Сепсис як складний патологічний розлад організму людини потребує пріоритетної уваги і дедалі стає центральним предметом наукових досліджень. Всесвітня організація охорони здоров'я і Всесвітня асамблея здоров'я схвалили резолюцію щодо важливості уніфікації діагностики, лікування та профілактики сепсису у світовому масштабі. За даними епідеміологічних досліджень, сепсис становить від третини до половини стаціонарної смертності у США. За добу близько 1400 пацієнтів помирають від сепсису у всьому світі [1].

Сепсис через високу частоту і велику патофізіологічну, молекулярну, генетичну та клінічну складність залишається серйозним викликом для клініцистів, дослідників, комітету з інтенсивної терапії.

Експерти з проблеми сепсису зосереджуються на діагностиці, інтенсивній терапії (рідини, вазопресори, іонотропи, переливання крові та гемодинамічні мішені) та контролі інфекції (антибіотики і біомаркери інфекції), оскільки ці царини є ключовими у подальшому покращенні результатів лікування пацієнтів із сепсисом [2 – 6].

Рання антибактеріальна терапія (АБТ) має вирішальне значення для пацієнтів із сепсисом і септичним шоком. Дослідники часто зосереджуються на тривалості періоду до введення першої дози антибіотиків, але подальше дозування цих препаратів є не менш важливим [7]. M. Andersson і співавтори [8] опублікували результати дослідження впливу часових меж введення першої і другої доз антибіотиків на 28–денну смертність у пацієнтів із сепсисом і септичним шоком. Автори запропонували критерій «раннє відповідне лікування антибіотиками» як введення першої дози адекватних антибіотиків протягом однієї години з моменту госпіталізації, а другої – із затримкою менше 25% від рекомендованого інтервалу. Застосування принципу «раннього відповідного лікування антибіотиками» дало змогу відчутно зменшити летальність серед пацієнтів групи високого ризику.

D. Cudini і співавтори [9] запропонували кількісно оцінювати часовий проміжок, використаний для проведення догоспітальної АБТ при сепсисі, шляхом електронного запису. Середній часовий проміжок від моменту контакту пацієнта з медичним працівником до першого введення антибіотика становив від 74 до 160 хв. Автори зазначили, що мінімізація цього проміжку в цілому позитивно впливає на подальші результати лікування. Водночас доцільність догоспітальної емпіричної АБТ потребує подальшого дослідження.

За даними інших ретроспективних досліджень раннє призначення АБТ корелює зі зменшенням летальності при неускладненому сепсисі. Важливими моментами у виборі АБТ для емпіричної терапії сепсису є: прогнозування етіології процесу; спектр дії препарату; спосіб і характеристики дозування; профіль безпеки. Ще до отримання результатів бактеріологічного дослідження, орієнтуючись лише на передбачуване вогнище бактеріальної інфекції, можна вибрати ефективну схему емпіричної АБТ. Рекомендується проводити в кожній клініці мікробіологічний моніторинг мікрофлори, що дозволяє скласти «мікробіологічний паспорт стаціонару», для адекватного вибору АБТ. Також слід брати до уваги локальні епідеміологічні дані про структуру збудників та їх чутливість до антибіотиків, що може бути основою для створення локальних протоколів емпіричної АБТ. При емпіричній терапії сепсису найчастіше використовується комбінація двох антибіотиків, що обґрунтовують такими позиціями: неможливість диференціювати грампозитивну або грамнегативну етіологію інфекції за клінічною картиною; висока ймовірність полімікробної етіології сепсису; ризик розвитку резистентності до одного з вибраних препаратів [2, 3, 6, 10 – 12].

В етіології сепсису, незважаючи на деякі відмінності результатів окремих досліджень, можна виділити певні зако-

Таблиця 1. **Провідні збудники сепсису при різних локалізаціях первинних вогнищ (наведено за E. Barantsevich і співавторами [3])**

Локалізація первинного вогнища інфекції				
Дихальні шляхи	Черевна порожнини	Шкіра/м'які тканини	Сечовивідні шляхи	Центральна нервова система
S. pneumoniae H. influenzae Enterobacteriaceae Legionella spp. K. pneumoniae A. baumannii	E. coli B. fragilis Klebsiella spp.	S. pyogenes S. aureus Enterobacteriaceae Clostridium spp. Грампозитивні/ грамнегативні анаероби A. baumannii	E. coli Klebsiella spp. Enterobacter spp. Proteus spp. A. baumannii	S. pneumoniae N. meningitidis H. influenzae L. monocytogenes E. coli

Таблиця 2. **Схеми АБТ інфекції, спричиненої КРЕ і КРА (модифіковано за Н. А. Бубновим і співавторами, 2016)**

Збудники	Схеми терапії
Klebsiella pneumoniae E. coli Acinetobacter spp. Ps. aeruginosa	При МПК меропенему або доріпенему ≤ 8,0 мкг/мл Максимальні дози меропенему[1] або доріпенему[1] (пролонгована інфузія) + поліміксин або тигециклін відповідно до чутливості збудника Меропенем[1]або доріпенем[1] + сульбактам (ампіцилін/сульбактам або цефоперазон/сульбактам) +/– тигециклін[2]; цефтазидим/авібактам
	При МПК меропенему > 8,0 мкг/мл Поліміксини + тигециклін[2] +/– аміноглікозиди +/– фосфоміцин Ертапенем + меропенем; цефтазидим/авібактам
	За відсутності даних МПК меропенему застосовують різні комбінації 3 або 4 антибіотиків: карбапенем[1]; тигециклін[2]; поліміксини; цефоперазон/сульбактам або ампіцилін/сульбактам; фосфоміцин; аміноглікозид; цефтазидим/авібактам
Примітка.	МПК – максимальна пригнічуюча концентрація; КРЕ – ентеробактерії, що продукують карбапенемази; КРА – ацинетобактер, що продукує карбапенемази, [1] - рекомендовані максимальні добові дози (меропенем 4 – 6 г, доріпенем 3 г, іміпенем 4 г); [2] - препарат не активний при інфекції, спричиненій Ps. aeruginosa.

номірності. Так, при позалікарняній природі сепсису відмічається залежність етіології від первинного вогнища, при нозокоміальному сепсисі такої залежності, як правило, не спостерігають. При госпітальному сепсисі етіологія залежить не стільки від первинного вогнища, скільки від особливостей лікувального закладу. Визначені закономірності згруповані у *табл. 1* [3].

Аналіз характеристик мікроорганізмів, культивованих із крові пацієнтів із сепсисом, показує, що серед них впевнено лідирують K. pneumoniae і грамнегативна флора, становлячи дві третини. Ще однією важливою тенденцією є зростання ролі A. baumannii [3].

Домінування грамнегативної флори та часте виявлення мультирезистентної інфекції є причиною більш активного використання новітніх антибіотиків резерву. Завдяки визначеному спектру протибактерійної активності і низькій резистентності вони підходять для цілеспрямованого лікування тяжкохворих (ескалаційна монотерапія), хоча у багатьох пацієнтів все ж застосовується комбінована АБТ (*табл. 2*) [3, 13].

Важливою умовою досягнення успіху лікування пацієнтів із сепсисом і септичним шоком є дотримання низки настанов і правил, сформульованих за результатами багатоцентрових досліджень, які стосуються АБТ і містять такі суттєві складові [14, 15]:

внутрішньовенне застосування протимікробних препаратів повинно бути розпочато відразу після ідентифікації збудника та/або протягом 1 год після появи перших симптомів сепсису/септичного шоку;

емпірична АБТ доцільна у пацієнтів із сепсисом/септичним шоком, що включає щонайменше два класи антибіотиків широкого спектру дії з метою впливу на більший спектр мікроорганізмів;

корекція у вигляді звуження емпіричної АБТ повинна бути проведена у разі ідентифікації збудника і його чутливості і/або у разі клінічного поліпшення;

не рекомендується профілактичне призначення антибіотиків у пацієнтів із тяжкими запальними захворюваннями неінфекційного генезу (тяжкий панкреатит, термічні опіки шкіри тощо);

стратегія дозування протимікробних препаратів повинна бути заснована на загальноприйнятих фармакокінетичних/фармакодинамічних принципах, а також з урахуванням функцій органів і деяких особливостей антибіотиків у пацієнтів із сепсисом або септичним шоком;

у рутинній практиці клінічних відділень не рекомендується комбінована АБТ нейтропенічної лихоманки/бактеріємії;

якщо спочатку для лікування септичного шоку використовувалася комбінована АБТ, рекомендується її при-

пинення протягом перших кількох днів у відповідь на клінічне поліпшення;

адекватна тривалість АБТ для більшості інфекцій, пов'язаних із сепсисом/септичним шоком, становить 7 – 10 днів;

більш тривале застосування антибіотиків рекомендоване у хворих із повільною клінічною відповіддю на терапію, бактеріємією, викликаною Staphylococcus aureus, деякими грибковими та вірусними інфекціями, а також у хворих з нейтропенією;

у певної категорії пацієнтів можливі коротші курси АБТ, зокрема, у пацієнтів із швидкою клінічною відповіддю, а також після адекватної санації джерела інфекції у разі абдомінального/сечового сепсису;

рівень прокальцитоніну можна використовувати для оцінки тривалості АБТ у пацієнтів із сепсисом.

M. M. Levy і співавтори [16] відмітили тенденцію скорочення смертності від сепсису протягом останніх декількох років після впровадження державного мандата, який вимагає від лікарень дотримуватися протоколу дій при сепсисі. Мандат регулює розробку і схвалення протоколів лікування, а також зобов'язує повідомляти про результати лікування і показники смертності пацієнтів із сепсисом. Медичні заклади можуть адаптувати протоколи відповідно до своїх потреб, однак вони обов'язково повинні включати такі пункти: тригодинний протокол – всі тяжкохворі з сепсисом: введення антибіотиків і вимірювання рівнів лактату протягом 3 год після встановлення діагнозу «сепсис» із забором культури крові до призначення антибіотиків; шестигодинний протокол – для септичного шоку (систолічний артеріальний тиск менше 90 мм рт. ст. або рівень лактату більше 4 ммоль/л): внутрішньовенний болюс (300 см^3/кг), вазопресори при рефрактерній гіпотензії, повторне визначення рівня лактату протягом 6 год після запуску протоколу.

Для оцінки результатів ініціативи були проаналізовані дані 91 357 дорослих пацієнтів із сепсисом і септичним шоком у 183 лікарнях протягом 2014 – 2016 рр. Серед

Таблиця 3. **Рекомендовані схеми АБТ* при тяжкому сепсисі/септичному шоці (наведено за Stanford Health Care Antimicrobial Dosing Reference Guide, 2017)**

Первинне вогнище	Схема АБТ	Альтернативна схема АБТ
Невизначене або судинного походження	Піперацилін/тазобактам 4,5 г в/в кожні 8 год Цефепім 2,0 г в/в кожні 8 год Меропенем 1,0 г в/в кожні 8 год (при загрозі БЛРС) Азтреонам 2,0 г в/в кожні 8 год	Ванкоміцин 15 мг/кг Лінезолід 600 мг в/в кожні 12 год (при загрозі BPI)
Пневмонія	Піперацилін/тазобактам 4,5 г в/в кожні 8 год Меропенем 1,0 г в/в кожні 8 год (при загрозі БЛРС) Цефепім 2,0 г в/в кожні 8 год Азтреонам 2,0 г в/в кожні 8 год	Ванкоміцин 15 мг/кг Лінезолід 600 мг в/в кожні 12 год + левофлоксацин 750 мг в/в кожні 24 год При алергії на фторхінолони: азитроміцин 500 мг в/в кожні 24 год + тобраміцин 7 мг/кг в/в кожні 24 год при загрозі інфекції Ps. aeruginosae
Інфекція сечовивідних шляхів	Піперацилін/тазобактам 4,5 г в/в кожні 8 год Меропенем 1,0 г в/в кожні 8 год (при загрозі БЛРС) Азтреонам 2,0 г в/в кожні 8 год	Ванкоміцин 15 мг/кг Лінезолід 600 мг в/в кожні 12 год (при загрозі BPI)
Внутрішньочеревна інфекція	Піперацилін/тазобактам 4,5 г в/в кожні 8 год Меропенем 1,0 г в/в кожні 8 год (при загрозі БЛРС) Цефепім 2,0 г в/в кожні 8 год + метронідазол 500 мг в/в кожні 8 год Азтреонам 2,0 г в/в кожні 8 год + метронідазол 500 мг в/в кожні 8 год.	Ванкоміцин 15 мг/кг Лінезолід 600 мг в/в кожні 12 год (при загрозі BPI)
Інфекція шкіри/м'яких тканин	Ванкоміцин 15 мг/кг	Цефазолін 2 г в/в кожні 8 год
Інфекція шкіри/м'яких тканин з додатковими факторами ризику	Піперацилін/тазобактам 4,5 г в/в кожні 8 год Меропенем 1,0 г в/в кожні 8 год (при загрозі БЛРС) Цефепім 2,0 г в/в кожні 8 год + метронідазол 500 мг в/в кожні 8 год. Азтреонам 2,0 г в/в кожні 8 год + метронідазол 500 мг в/в кожні 8 год.	Ванкоміцин 15 мг/кг
Некротизуючий фасціїт, клостридіальна газова гангрена	Піперацилін/тазобактам 4,5 г в/в кожні 8 год Меропенем 1,0 г в/в кожні 8 год (при загрозі БЛРС) Цефепім 2,0 г в/в кожні 8 год + метронідазол 500 мг в/в кожні 8 год. Азтреонам 2,0 г в/в кожні 8 год + метронідазол 500 мг в/в кожні 8 год	Ванкоміцин 15 мг/кг Лінезолід 600 мг в/в кожні 12 год (при загрозі BPI)
Спонтанний бактерійний менінгіт	Цефтріаксон 2 г в/в кожні 12 год	Ванкоміцин 15 мг/кг

Примітка. * - знапропоновані схеми рекомендовано використовувати при нозокоміальних інфекціях або в імуноскомпрометованих пацієнтів; в/в – внутрішньо-венний; БЛРС - бета-лактамази розширеного спектру, BPI - ванкоміцин-резистентна інфекція.

пацієнтів, у яких був застосований протокол, показник смертності зменшився з 28,8 до 24,4%, що відповідає абсолютному зниженню смертності на 4,4% і відносному – на 15% за період дослідження [16].

Вибір оптимальних доз і шляхів введення антибіотиків залишається дискусійним питанням [17]. Мета–аналіз C. H. Chen і співавторів [18] був спрямований на дослідження ефективності різних програм АБТ (переривчаста або постійна інфузія). Він включав 9 рандомізованих контрольованих досліджень та 4 ретроспективних дослідження із залученням 1957 учасників. Результати аналізу показали, що загальне співвідношення клінічного успіху при безперервній та переривчастій АБТ становив 0,675 (95% довірчий інтервал 0,523 – 0,870). Так, менший термін перебування у стаціонарі, вища смертність і більша тривалість АБТ спостерігалися у пацієнтів, яким застосовували переривчасті інфузії, але відмінності не були статистично значущими через обмежену кількість включених до дослідження пацієнтів. Автори зазначили, що отриманих даних недостатньо для того, щоб безумовно рекомендувати безперервну інфузію антибіотиків на противагу стандартним періодичним інфузіям при лікуванні сепсису, і для остаточного визначення рекомендацій слід проводити подальші дослідження в даній царині.

Бета–лактамні антибіотики демонструють залежний від часу механізм дії, причому існують докази про поліпшення результатів лікування при введенні цих препаратів безперервними інфузіями на противагу стандартній інтермітуючій схемі [19]. На даний час проводиться дослідження (BLING) у багатьох відділеннях інтенсивної терапії клінік Австралії, Великобританії, Бельгії та деяких інших країн з прогнозованим терміном завершення у 2021 р. Дослідники планують охопити 7000 хворих із сепсисом, лікувальна програма яких передбачає використання одного з двох бета–лактамних антибіотиків (піперацилін–тазобактам або меропенем) із застосуванням безперервної або періодичної інфузії. Первинним результатом дослідження буде рівень смертності протягом 90 днів після рандомізації. Вторинні результати передбачають оцінку результатів лікування на 14–ту добу після рандомізації, потребу у зміні схеми АБТ, наявність інфікування мультирезистентними бактеріями до 14 днів після рандомізації, смертність від основного захворювання [17].

На сьогодні не існує нових класів антибіотиків в арсеналі лікарських засобів. Продовжують використовуватися нові варіації відомих препаратів бета–лактамів, захищених інгібіторами бета–лактамаз (цефталозан–тазобактам, цефтазим–авібактам, цефтаролін–авібактам, азтреонам–авібактам, іміпенем–релебактам, меропенем–ваборбактам) і аміноглікозидами (плазоміцином), що наведено в *табл. 3*.

Застосування цефалоспоринів III покоління, комбінованих з інгібіторами бета–лактамаз, і надалі залишається основою АБТ при сепсисі. Нові напрямки лікування, такі як моноклональні антитіла, терапія пептидами і бактеріофагами, перебувають на стадії дослідження і є ще далекими від практичного застосування. Тому використання існуючих препаратів має бути раціональним і виваженим [20].

Терапевтичний моніторинг антибіотиків для визначення токсичності аміноглікозидів і глікопептидів дозволив впровадити прості у використанні імунотести з метою корегування доз препаратів при АБТ сепсису [19]. Пацієнтам у критичному стані часто потрібні різні дози, які суттєво відрізняються від стандартних, що затверджуються при реєстрації препаратів. Важливість коректного дозування антибіотиків важко переоцінити, оскільки інакше існує ризик повторного росту бактерій з домінуванням резистентної флори [21, 22]. Від принципу стандартного дозування антибіотиків слід відмовитися і замінити індивідуальним підходом з огляду на вплив патофізіологічних процесів організму хворого із сепсисом на фармакокінетику цих препаратів. Іншим аргументом індивідуалізації АБТ є загроза зростання кількості пацієнтів з інфекціями, зумовленими мультирезистентними штамами у відділенні інтенсивної терапії. Для покращення ефективності АБТ створюються команди спеціалістів, що є сталим напрямком розвитку у провідних медичних закладах світу. Міждисциплінарна співпраця команди з інфекціоністами, мікробіологами та клінічними фармацевтами не тільки забезпечить раціональне застосування антибіотиків, а й позитивно вплине на кінцевий результат АБТ [13, 22, 23].

Висновки

Сепсис як складний патологічний розлад організму людини потребує глобального пріоритету і надалі стає в центрі уваги сучасної медицини та є предметом наукових досліджень. Незважаючи на досягнення певного прогресу, короткострокова смертність залишається високою, також спостерігається зростання довготривалої захворюваності та збільшення довгострокової смертності у пацієнтів, які перенесли сепсис.

Призначення антибіотиків є одним з важливих компонентів початкової терапії при сепсисі, рання адекватна АБТ має вирішальне значення для кінцевого результату лікування. При сепсисі антибіотики необхідно вводити тільки внутрішньовенно, підбираючи максимальні дози і режими дозування.

Перспективним напрямком є застосування безперервних інфузій антибіотиків. Пацієнтам у критичному стані часто потрібне персоніфіковане визначення дози антибіотиків з огляду на зміну фармакокінетики препаратів при сепсисі.

Міждисциплінарна співпраця команди з інфекціоністами, мікробіологами та клінічними фармацевтами не тільки приводить до раціонального застосування антибіотиків, а й позитивно впливає на результат лікування в цілому.

Фінансування. Використані кошти приватної особи.

Участь авторів. Ващук В. В. – концепція і дизайн дослідження, написання тексту, редагування; Андрющенко В. П. – редагування тексту; Кирик Т. П. – огляд літератури, написання тексту; Кушнірчук М. І. – опрацювання лі-

тератури, написання тексту; Байдала Р. П., Іванишин А. З., Хомченко Т. В. – опрацювання літератури, допомога у написанні тексту.

Конфлікт інтересів. Немає.

References

1. Hecker A, Reichert M, Reuß CJ, Schmoch T, Riedel JG, Schneck E, et al. Intra–abdominal sepsis: new definitions and current clinical standards. Langenbecks Arch Surg. 2019 May;404(3):257–71. doi: 10.1007/s00423–019–01752–7. Epub 2019 Jan 26. PMID: 30685836.
2. Duda AK, Krasnov MI. Modern aspects of the empirical treatment of sepsis. Disease and antibiotics. 2013;(1):7–12. Russian.
3. Barantsevich E, Barantsevich N, Rybkova N, Churkina I, Pestova N, Karpenko M. Etiological agents of bacterial sepsis in a newly constructed medical center in Saint Petersburg, Russia. Critical Care. 2011;15(Suppl 3):P45. Russian. doi:10.1186/cc10414.
4. Rudnov VA, Kulabukhov VV. Sepsis–3: updated main definitions, potential problems and next practical steps. Messenger of anesthesiology and resuscitation. 2016;13(4):4–11. Russian. doi.org/10.21292/2078–5658–2016–13–4–4–11
5. Shapoval SD, Tribushnyi OV, Savon IL. Lethality in patients with complicated diabetic foot syndrome and signs of sepsis in accordance to recommendations "Sepsis–3". Klin Khir. 2018 March;85(3):33–3. Ukranian. doi:10.26779/25221396.2018.03.33.
6. Perner A, Gordon AC, De Backer D, Dimopoulos G, Russell JA, Lipman J, et al. Sepsis: frontiers in diagnosis, resuscitation and antibiotic therapy. Intensive Care Med. 2016 Dec;42(12):1958–69. doi: 10.1007/s00134–016–4577–z. Epub 2016 Oct 1. PMID: 27695884.
7. Allison MG, Heil EL, Hayes BD. Appropriate Antibiotic Therapy. Emerg Med Clin North Am. 2017 Feb;35(1):25–42. doi: 10.1016/j.emc.2016.08.003. PMID: 27908336.
8. Andersson M, Östholm–Balkhed Å, Fredrikson M, Holmbom M, Hällgren A, Berg S, et al. Delay of appropriate antibiotic treatment is associated with high mortality in patients with community–onset sepsis in a Swedish setting. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019 Jul;38(7):1223–34. doi: 10.1007/s10096–019–03529–8. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30911928; PMCID: PMC6570779.
9. Cudini D, Smith K, Bernard S, Stephenson M, Andrew E, Cameron P, et al. Can pre–hospital administration reduce time to initial antibiotic therapy in septic patients? Emerg Med Australas. 2019 Aug;31(4):669–72. doi: 10.1111/1742–6723.13282. Epub 2019 Mar 28. PMID: 30924278.
10. Ferrer R, Martin–Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline–based performance improvement program. Crit Care Med. 2014 Aug;42(8):1749–55. doi: 10.1097/CCM.0000000000000330. PMID: 24717459.
11. Buckman SA, Turnbull IR, Mazuski JE. Empiric Antibiotics for Sepsis. Surg Infect (Larchmt). 2018 Feb/Mar;19(2):147–54. doi: 10.1089/sur.2017.282. Epub 2018 Jan 17. PMID: 29341844.
12. Napolitano LM. Sepsis 2018: Definitions and Guideline Changes. Surg Infect (Larchmt). 2018 Feb/Mar;19(2):117–25. doi: 10.1089/sur.2017.278. PMID: 29447109.
13. Richter DC, Heininger A, Brenner T, Hochreiter M, Bernhard M, Briegel J, et al. Bacterial sepsis : Diagnostics and calculated antibiotic therapy. Anaesthesist. 2019 Feb;68(Suppl 1):40–62. doi: 10.1007/s00101–017–0396–z. PMID: 29383395.
14. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. 2017 Mar;43(3):304–77. doi: 10.1007/s00134–017–4683–6. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28101605.
15. Fernando SM, Rochwerg B, Seely AJE. Clinical implications of the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis–3). CMAJ. 2018 Sep 10;190(36):E1058–E9. doi: 10.1503/cmaj.170149. PMID: 30201611; PMCID: PMC6131078.
16. Levy MM, Gesten FC, Phillips GS, Terry KM, Seymour CW, Prescott HC, et al. Mortality Changes Associated with Mandated Public Reporting for Sepsis. The Results of the New York State Initiative. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Dec 1;198(11):1406–12. doi: 10.1164/rccm.201712–2545OC. PMID: 30189749; PMCID: PMC6290949.
17. Lipman J, Brett SJ, De Waele JJ, Cotta MO, Davis JS, Finfer S, et al. A protocol for a phase 3 multicentre randomised controlled trial of continuous versus intermittent β–lactam antibiotic infusion in critically ill patients with sepsis: BLING III. Crit Care Resusc. 2019 Mar;21(1):63–8. PMID: 30857514.
18. Chen CH, Chen YM, Chang YJ, Wang SH, Chang CY, Yen HC. Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of infectious diseases: Meta–analysis and systematic review. Medicine (Baltimore). 2019 Mar;98(10):e14632. doi: 10.1097/MD.0000000000014632. PMID: 30855448; PMCID: PMC6417613.
19. Wong G, Brinkman A, Benefield RJ, Carlier M, De Waele JJ, El Helali N, et al. An international, multicentre survey of β–lactam antibiotic therapeutic drug monitoring practice in intensive care units. J Antimicrob Chemother. 2014 May;69(5):1416–23. doi: 10.1093/jac/dkt523. Epub 2014 Jan 16. PMID: 24443514.
20. McHugh L, Seldon TA, Brandon RA, Kirk JT, Rapisarda A, Sutherland AJ, et al. A Molecular Host Response Assay to Discriminate Between Sepsis and Infection–Negative Systemic Inflammation in Critically Ill Patients: Discovery and Validation in Independent Cohorts. PLoS Med. 2015 Dec 8;12(12):e1001916. doi: 10.1371/journal.pmed.1001916. PMID: 26645559; PMCID: PMC4672921.
21. Bergen PJ, Bulitta JB, Kirkpatrick CM, Rogers KE, McGregor MJ, Wallis SC, et al. Effect of different renal function on antibacterial effects of piperacillin against Pseudomonas aeruginosa evaluated via the hollow–fibre infection model and mechanism–based modelling. J Antimicrob Chemother. 2016 Sep;71(9):2509–20. doi: 10.1093/jac/dkw153. Epub 2016 May 26. PMID: 27231278.
22. Timsit JF, Ruppe E, Ferrer R. Focus on sepsis: new concepts and findings in sepsis care. Intensive Care Med. 2018 Nov;44(11):1997–9. doi: 10.1007/s00134–018–5406–3. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30306194.
23. Nishida O, Ogura H, Egi M, Fujishima S, Hayashi Y, Iba T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J–SSCG 2016). Acute Med Surg. 2018 Feb 5;5(1):3–89. doi: 10.1002/ams2.322. PMID: 29445505; PMCID: PMC5797842.

Надійшла 16.11.2020