

Анализ клинической неэффективности антибактериальной терапии

*Белорусская медицинская академия последипломного образования¹
Российская медицинская академия последипломного образования²*

Антибактериальные средства существенно влияют на течение и исходы большинства инфекционных заболеваний. Поэтому комплексное лечение инфекционных больных должно быть направлено в первую очередь на возбудителя болезни. Назначение препаратов обосновывается этиологией заболевания, его патогенезом с учетом физиологических особенностей организма, тяжестью и периодом болезни.

Эффективность антибиотикотерапии (АБТ) зависит от нескольких факторов. Она определяется правильным этиологическим диагнозом заболевания. Но этиологическая диагностика без бактериологического подтверждения применима только в том случае, когда инфекция проявляется симптомами характерными для конкретного возбудителя и не может быть вызвана другими патогенами.

Примерами могут быть такие классические инфекции, как менингококковая инфекция, дизентерия, лептоспироз, рожа и другие.

Имеется другая группа заболеваний, при которых клиническая диагностика позволяет выставить топический диагноз (например, острый первичный бактериальный менингит, внебольничная пневмония, подострый инфекционный эндокардит, острый пиелонефрит, острый цистит). При этом спектр патогенов невелик и имеются научно обоснованные рекомендации по проведению эмпирической АБТ.

При выделении возбудителя заболевания с последующим определением его чувствительности к антибиотикам возможна целенаправленная АБТ.

Эффект АБТ будет наиболее полным при правильном выборе наиболее активного и в то же время наименее токсичного для конкретного больного препарата; при назначении оптимальной дозы антибиотика, при определении адекватного метода его введения для создания концентрации в очаге инфекции в 2-3 раза превышающей минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для данного микроорганизма.

Кроме этого, назначая антибиотик, врач должен знать и учитывать возможные побочные реакции на препарат.

Развитие современных микробиологических технологий существенно расширяет возможности практических врачей в совершенствовании применения антибиотиков, но, по-прежнему, в своей практике врачи сталкиваются с проблемой неэффективности АБТ. Почему целенаправленная АБТ может быть неэффективной? Отвечая на этот вопрос, следует рассмотреть несколько моментов: ошибки, возникающие на этапе клинической диагностики; техника забора материала на микробиологическое исследование; транспортировки материала на исследование; ошибки при проведении микробиологического

исследования; клиническая интерпретации полученных результатов; методика применения антибиотиков в клинике.

Ошибки, возникающие на этапе клинической диагностики

Микробиологическое исследование, прежде всего, проводится с целью диагностики инфекции. В зависимости от предполагаемого очага инфекции материалом для исследования может быть различный биологический материал (кровь, цереброспинальная жидкость, мокрота и т.д.). На проведение микробиологического исследования требуется время. В реальной клинической практике у врача нет времени для ожидания результатов. Поэтому при подозрении на инфекционное заболевание в зависимости от тяжести инфекции, спектра вероятных возбудителей пациенту назначают эмпирическую антимикробную терапию, основанную на клиническом опыте лечения подобных пациентов. При выделении возбудителя и определении его чувствительности к антибиотикам становится реальным проведение целенаправленной АБТ, учитывающей особенности антибиотикорезистентности.

Исследование нормально стерильных локусов

Часто врачи проводят бактериологическое исследование нормально стерильных локусов (кровь, цереброспинальная жидкость) с целью дифференциальной диагностики. При посеве материала, полученного из таких локусов, основным условием получения достоверного результата микробиологического исследования является принятие мер профилактики контаминации материала в момент его забора для исследования. Условием, позволяющим избежать контаминацию исследуемой среды посторонней флорой, является строгое соблюдение правил асептики и антисептики, как в отношении обработки кожи пациента в области проведения пункции, так и в отношении оператора, проводящего забор материала для посева.

Случайное обнаружение очага инфекции

Много проблем возникает при случайном обнаружении очага инфекции. На основании личного опыта работы в крупной многопрофильной больнице, можно утверждать, что часто врачи-специалисты не готовы к проведению забора материала на микробиологическое исследование в случае случайного (поискового) обнаружения очага инфекции. Например, часто материал, полученный при пункциях придаточных пазух носа, даже при обнаружении гнойного содержимого не направляется на микробиологическое исследование. Почему? Из опыта общения с коллегами следует, что часто происходит переоценка врачами возможностей эмпирической терапии. Многие думают, что после уточнения клинического диагноза и эвакуации содержимого в сочетании с повторными промываниями полости и назначением эмпирической терапии пациент обязательно поправится.

Другой аргументацией отсутствия бактериологического исследования различных локусов может быть его серозное содержимое. Например, при ограниченных воспалительных процессах брюшной полости оперирующие хирурги указывают на наличие выпота в брюшной полости и не проводят посев, объясняя это серозным характером выпота и низкой вероятностью выделения возбудителя. В

этой ситуации кроме важного клинического аспекта, отсутствие адекватного микробиологического исследования пациентов с хирургическими инфекциями теряются важные данные по эпидемиологии и антибиотикорезистентности циркулирующих возбудителей.

К сожалению, в реальной клинической практике иногда микробиологическое исследование проводится только лишь для того, чтобы выдержать протокол обследования пациента. В этой ситуации врачей мало интересует результат исследования. Так, например, при проведении анализа 42 микробиологических исследований у пациентов, находящихся на лечении в многопрофильном стационаре, у 16 (38%) нами не было выявлено реакции на результаты исследования со стороны лечащих врачей. Стоит ли проводить дорогостоящее МБИ, если его результаты не интересуют доктора?

Синхронный забор материала для посева из нескольких локусов

Иногда с целью диагностики следует проводить синхронный забор материала для микробиологического исследования из нескольких локусов. Это очень актуально при таких заболеваниях как, например, нозокомиальная пневмония, инфекционный эндокардит, ангиогенные инфекции, тяжелая раневая инфекция, при лихорадке у больных, находящихся на гемодиализе. У пациентов производится одновременный забор материала на посев из предполагаемой области инфекции и крови. В случае инфекции связанной с катетеризацией сосудов производятся одновременные посева крови и катетера, в котором подозревается развитие инфекции. При тяжелой пневмонии проводится исследование флоры дыхательных путей, плевральной полости (при наличии плеврита) и посев крови из-за высокой вероятности наличия бактериемии. При раневой инфекции часто применяется исследование глубоких отделов ран и посев крови.

Поиск возбудителей инфекции в нестерильных локусах.

При лихорадке без наличия определенного очага с целью поиска возбудителя инфекции часто необходимо провести исследование нескольких локусов. Малоинформативными в данной ситуации являются неинвазивные исследования содержимого трахеи у пациентов, которым проводится искусственная вентиляция легких; посев мочи, полученной из катетера, который находится в мочевом пузыре; отделяемого из дренажей, установленных в различные полости; нефростом и других. Необходимо помнить о том, что эти доступные для исследования локусы являются нестерильными и, следовательно, при посеве на адекватные питательные среды рост флоры будет получен обязательно. Поэтому в данной ситуации возникают большие сложности с интерпретацией результатов, как в отношении выделенной флоры, так и ее антибиотикорезистентности. Результат исследования часто трудно интерпретировать однозначно (выделен патоген или контаминант). Необходимость проведения АБТ в данной клинической ситуации требует коллегиального обоснования с привлечением клинических фармакологов, микробиологов.

Таким образом, анализируя мотивы направления биологического материала на микробиологическое исследование, следует сказать, что наиболее эффективным

исследование будет при получении образцов для исследования при целенаправленном поиске очага инфекции в сочетании со строгим соблюдением мер по профилактике контаминации образца.

Забор материала на микробиологическое исследование

Стандартизация методики микробиологического исследования

В мире разработана и тщательно соблюдается технология забора материала из различных областей специально для этого предназначенными устройствами. К сожалению, в реальной клинической практике нашей страны, применению таких устройств не всегда уделяется достаточное внимание. В результате этого страдает качество исследований и, прежде всего, увеличивается вероятность контаминация образцов, что в свою очередь приводит к росту материальных затрат. Нами проведен анализ 191 положительного посева крови на стерильность. Частота выделения эпидермального стафилококка составила 20%. Ситуация непростая. Всегда ли следует однозначно признавать клиническую значимость микроорганизма? Является ли выделенная флора возбудителем или в процессе забора крови произошла контаминация образца? Только твердая уверенность в правильной технологии посева крови может позволить решить поставленную задачу. Одной из причин этого “феномена” является с одной стороны плохая организация труда, с другой – недостаточная подготовка персонала. Посев крови на стерильность, как правило, выполняет процедурная медицинская сестра, как наиболее опытная и ежедневно занимающаяся забором крови из вены для проведения различных исследований. Однако это должен быть сотрудник не только хорошо подготовленный теоретически, но и иметь должные практические навыки посева крови. В противном случае манипуляция будет точно такой же, как обычный забор крови из вены для рутинных биохимических исследований. В результате неправильной обработки области пункции, рук медсестры, пальпации вены перед проведением венепункции питательная среда будет контаминирована стафилококками с кожи пациента или кожи оператора.

Посев на специальные среды или в особые условия культивирования

Целесообразность посева на специальные среды или в особые условия культивирования является важным аспектом практической деятельности.

Использование специальных сред для посева позволяет создавать для определенных микроорганизмов особые условия для более благоприятного роста по сравнению с другой флорой. Это следует делать тогда, когда существует высокая вероятность выделения широкого спектра микроорганизмов. При исследовании стерильных локусов, например крови, могут применяться флаконы с питательными средами и соответственно условиями, благоприятствующими росту аэробов или анаэробов. Исследование крови на наличие анаэробов является достаточно интересным, однако, к процедуре следует подходить дифференцированно, учитывая экономическую целесообразность проведения исследования. Необходимо помнить о том, что, например, в случае ангиогенных инфекций рост анаэробов из крови наблюдается только в 1-2%, в то время как при инфекциях кожи и мягких тканей – достигает 30%. В целом высокая современная микробиологическая технология предполагает наличие адекватной подготовки

врача-клинициста, который должен точно формулировать клинические задачи, которые необходимо решать с помощью микробиологических методов, но, к сожалению, такого понимания проблемы пока нет у большинства врачей.

Посев материала на фоне антибактериальной терапии

В случае необходимости посева материала на фоне АБТ интерпретация наличия или отсутствия микроорганизмов в биологической среде всегда неоднозначна.

Если при посеве микрофлоры не выявлено приходится решать дилемму: действительно ли образец является стерильным или флора есть, но она подавляется антибиотиком, который попадает вместе с образцом в питательную среду? При росте флоры на фоне АБТ проблема становится еще более сложной. Что это? Резистентная флора, антибактериальные препараты вводятся в неправильной дозе, нарушается режим введения, используются неправильные пути введения, не учитываются фармакодинамические параметры и другие причины.

Иногда, например, при подостром инфекционном эндокардите, в случае если это возможно по клиническим данным, рекомендуется прекратить введение антибиотиков на 2-3 суток для проведения посева крови благоприятных условиях. К сожалению, такие ситуации, особенно при лечении острых инфекций, когда можно некоторое время подождать с АБТ встречаются достаточно редко.

Таким образом, забор образца на микробиологическое исследование необходимо проводить до начала АБТ. Забор образца на фоне проводимой АБТ является существенным недостатком обследования и лечения больных. Обычно микробиологическое исследование на фоне АБТ осуществляется в случае лечения инфекций, вызванных резистентной флорой или в тех ситуациях, когда нет уверенности, что выбранные для стартовой терапии антибактериальные препараты могут достигать высоких концентраций в определенных локусах (например, ликворе) и инфекция несет в себе высокий риск для жизни пациента.

Проблемы микробиологического исследования

Конкурентный рост потенциальных возбудителей

В нашем наблюдении 19,7% пациентов с бактериемией имели полимикробный спектр возбудителей. В таких ситуациях существует опасность "потери" возбудителей в процессе микробиологического исследования. Причинами этого могут быть как субъективные (нарушение техники забора материала, ошибки при хранении и транспортировке материала), так и объективные (быстрый конкурирующий рост одних патогенов по сравнению с другими, выработка одним из микроорганизмов веществ, способных подавлять рост других) обстоятельства. В связи с этим одной из главных задач микробиологической лаборатории является предоставление адекватных сред для забора материала подозрительного на наличие полимикробных инфекций и создание необходимых условий для роста и идентификации всех вероятных возбудителей инфекций.

Ошибки в определении возбудителя

Современные методики бактериологического исследования позволяют исключать ошибки в определении возбудителя, по крайней мере, минимизируют ошибки по определению рода возбудителя. Однако в отношении вида микроорганизма

вероятность таких ошибок не исключена полностью даже при наличии автоматизированных систем идентификации микроорганизмов.

Отсутствие стандартных методов детекции некоторых факторов резистентности

В современной клинической практике все больше возрастает роль таких грамотрицательных бактерий как *Klebsiella* spp., *E.coli*, *Enterobacter* spp. и некоторых других. В нашем наблюдении доля грамотрицательных микроорганизмов, выделенных из крови пациентов, составила до 20,5% (27 человек из 132). Санация инфекций, вызванных данными патогенами, часто является достаточно проблематичной, т.к. они могут быть продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), что определяет клиническую неэффективность прежде всего цефалоспоринов. Опасность заключается в том, что все цефалоспорины I – III поколения разрушаются БЛРС вне зависимости от результатов исследования *in vitro*, т.е. это тот случай, когда данные полученные *in vitro* не совпадают с клинической эффективностью препарата. До сегодняшнего дня в некоторых лабораториях не налажены методы определения бета-лактамаз расширенного спектра действия. Вместе с этим детекция БЛРС не является дорогостоящим исследованием. Для идентификации продуцентов БЛРС применяются специальные приемы, суть которых заключается в сравнении активности цефтазидима и комбинации цефтазидима с клавулановой кислотой при росте на питательных средах. Подозрение о наличии продукции БЛРС возникает при появлении различной активности цефалоспоринов III поколения в отношении указанной грамотрицательной флоры, однако, доказательством продукции является только проведение указанного выше теста.

Сложность детекции хромосомных индуцибельных бета-лактамаз

Активация индуцибельных хромосомных бета-лактамаз возникает на фоне применения бета-лактаманых антибиотиков, поэтому при первичном выделении возбудителя может не проявляться бета-лактамазная активность. Однако по прошествии нескольких суток лечения такие микроорганизмы начинают продуцировать бета-лактамазы, в результате чего может наблюдаться клиническая неэффективность бета-лактаманых антибиотиков.

Клиническая интерпретация полученных результатов

Различия в трактовке уровней минимальной подавляющей концентрации

При исследовании минимальной подавляющей (ингибирующей) концентрации считается правильным следовать рекомендациям Национального центра по клиническим и лабораторным стандартам США (NCCLS). В соответствии с рекомендациями NCCLS, в зависимости от величины МПК штаммы микроорганизмов делят как резистентные, промежуточно-резистентные и чувствительные. Критерии отнесения бактерий к той или иной категории периодически пересматриваются, т.к. свойства клинических штаммов микроорганизмов изменяются. Поэтому МПК конкретного микроорганизма отражает глобальные тенденции изменения или уточнения МПК широкого круга микроорганизмов выделенных, в первую очередь в США.

Биологическое значение МПК заключается в том, что с помощью различных концентраций антибиотиков в определенном объеме питательной среды

подавляется рост микроорганизмов взятых в определенной концентрации (около 10⁵/мл). Причем с увеличением концентрации бактерий может существенно изменяться МПК (инокулом-эффект). В клинической практике концентрация микроорганизмов в области инфекции может отличаться от количества микроорганизмов в стандартном образце, что может оказывать существенный эффект на клиническую эффективность лечения конкретным антибиотиком.

Резистентность выделенной флоры

В клинической практике очень важно различать метициллин-резистентные (оксациллин-резистентные) штаммы стафилококков, прежде всего *Staphylococcus aureus* (MRSA) и *Staphylococcus epidermidis* (MRSE). У этих микроорганизмов нет места для связывания с бета-лактамами антибиотиками, поэтому этой категории пациентов бета-лактамы антибиотиками категорически противопоказаны. Клиническая неэффективность этих антибиотиков будет наблюдаться даже в тех случаях, если какие-то из них окажутся активными *in vitro*.

Продуценты бета-лактамаз расширенного спектра действия

На сегодняшний день убедительно показано, что цефалоспорины не приемлемы для санации инфекций, вызванных патогенами, продуцентами БЛРС.

Препаратами выбора в данной клинической ситуации являются карбапенемы.

Роль предшествующей антибактериальной терапии

При назначении этиотропной терапии необходим дифференцированный подход. Очень важно учитывать не только клинико-лабораторные данные и результаты микробиологического исследования, но и предшествующую АБТ, т.к. это может быть определяющим моментом при назначении лечения. Например, если в течение предыдущих трех месяцев пациент получал препараты из группы хинолонов, то для стартовой эмпирической терапии нельзя использовать респираторные фторхинолоны, т.к. в этой ситуации слишком высока вероятность того, что штамм, который вызвал инфекцию, может быть резистентным к фторхинолонам. Таким образом, при определении антибиотиков для стартовой эмпирической терапии и клинической интерпретации микробиологических данных необходимо учитывать данные долговременного анамнеза антиинфекционной химиотерапии.

Полиорганная недостаточность

На сегодняшний день полиорганная недостаточность является одной из основных причин летальных исходов. Развитие полиорганной недостаточности происходит в результате взаимодействия различных факторов, поэтому при сопоставлении клинических данных и результатов АБТ следует учитывать тяжесть исходного состояния пациента. Ярким примером в данном случае является менингококковая инфекция (классический случай острой генерализованной грамотрицательной инфекции). Чувствительность возбудителя известна, однако, летальность в течение последних 30 лет существенно не изменяется и определяется в основном больными фульминантной менингококкемией, т.е. пациентами с грамотрицательным септическим шоком. На примере именно этой группы легко показать важность влияния других факторов на исход заболевания. У этих

больных нет влияния резистентности к антибиотикам на летальность, т.к. менингококки высокочувствительны к пенициллину. При поступлении пациентов с полиорганной недостаточностью трех и более органов, риск летального исхода чрезвычайно велик, несмотря на эффективную АБТ. В подобных случаях не всегда бывает возможным указать непосредственную причину смерти – тяжесть инфекции, неэффективность АБТ, сопутствующая или врожденная патология или все вместе.

Таким образом, у пациентов с полиорганной недостаточностью трех и более органов оценивать эффективность АБТ чрезвычайно трудно из-за влияния других факторов риска.

Методика применения антибиотиков

Выбор антибиотика

АБТ может быть эмпирической или целенаправленной. При эмпирическом назначении препарата основными факторами выбора являются область инфекции, тяжесть состояния больного, вероятные механизмы резистентности флоры. При целенаправленной терапии выбор антибиотика осуществляется на основании данных микробиологического исследования. И в том, и в другом случае при правильном подходе эффективность терапии может быть очень высокой.

Доза препарата

В клинической практике могут быть использованы среднетерапевтические и максимально допустимые дозы. МПК антибиотика не влияет на выбор дозы препарата. Как правило, при выборе дозы препарата руководствуются данными, полученными в результате клинических испытаний. Максимальные дозы антибиотиков применяют при тяжелом состоянии пациентов и в случае необходимости пенетрации препарата в органы, обладающие барьером, ограничивающим проницаемость препаратов, например, при менингите, когда антибиотик должен проникнуть через гематоэнцефалический барьер.

Метод введения

У тяжелых больных при нарушенной микроциркуляции пероральное или внутримышечное введение антибиотиков не приемлемо, так как возникает высокая вероятность нарушения фармакокинетических и фармакодинамических параметров препарата. В этой ситуации единственным оправданным методом введения является внутривенный.

Более того показано, что для некоторых антибиотиков (бета-лактамов) предпочтителен метод постоянной инфузии. Во-первых, продолжительная инфузия препарата может применяться с целью снижения токсичности (ванкомицин). Во-вторых, современные исследования фармакодинамики и фармакокинетики бета-лактамных антибиотиков свидетельствуют о том, что максимальное бактерицидное действие достигается, если концентрация свободного антибиотика в крови превышает МПК возбудителя в течение 40% интервала времени между введениями очередных доз препарата. С учетом этого положения медленная внутривенная инфузия может оказаться предпочтительнее быстрого болюсного введения. В экспериментальных условиях при сравнении эффективности внутривенной инфузии 1г меропенема в течение 1 часа и 3 часов

показано, что 3-часовая инфузия подавляет рост 96% *Pseudomonas aeruginosa*, а 1-часовая – 87%.

Особенности патологического процесса

При синдроме высокой сосудистой проницаемости увеличивается порозность капилляров, экстравазация жидкости, объем распределения препарата. Особенно существенное значение это имеет для препаратов противомикробный эффект которых связан с концентрацией препаратов (концентрационно-зависимый киллинг микроорганизмов). К таким препаратам относятся фторхинолоны и аминогликозиды. Имеются клинические данные, указывающие на то, что у тяжелых больных с хирургическими инфекциями и развитием синдрома высокой сосудистой проницаемости уровень сывороточной концентрации аминогликозидов был близок к терапевтическому только у 17% пациентов, а у остальных же был очень низким. Следует отметить, что синдром полиорганной недостаточности закономерно сопровождается синдромом высокой сосудистой проницаемости.

При выборе дозы антибиотика у беременных следует помнить о том, что за счет амниотических вод и плаценты происходит увеличение объема распределения препаратов примерно вдвое. Однако сразу после родов объем распределения становится таким же, как у здоровых людей, что требует снижения дозы аминогликозидов.

Учет клиренса антибиотиков

При нарушении функции почек и печени следует обращать внимание на режим и дозирование антибиотиков. Например, при печеночной недостаточности может нарушаться клиренс цефоперазона, который выводится в основном через печень, поэтому его дозу необходимо снизить. При почечной недостаточности необходимо учитывать снижение клиренса для всех препаратов, экскреция которых происходит путем клубочковой фильтрации и, следовательно, снижать их суточную дозу.

С другой стороны при применении некоторых современных методов лечения возникает потребность и в увеличении клиренса антибиотиков. Например, проведение экстракорпоральной детоксикации (гемодиализ, гемофильтрация) или форсированного диуреза может приводить к существенному увеличению скорости элиминации антибиотиков. В таких ситуациях необходимо обеспечивать поддержание терапевтической концентрации антибиотиков. Данные по фармакодинамике антибиотиков в этих условиях очень ограничены. Имеются публикации посвященные изучению сывороточных концентраций цефалоспоринов IV поколения, карбапенемов и некоторых фторхинолонов у пациентов с продленной гемофильтрацией.

Позднее начало целенаправленной терапии

Имеются данные о влиянии на летальность позднего начала адекватной антибактериальной терапии у больных пневмонией, связанной с искусственной вентиляцией легких, и сепсисом, связанным с катетеризацией сосудов. Показано, что эмпирическая терапия оказывается эффективной не более чем у половины таких пациентов. При этом принцип эскалационной терапии, когда более

эффективный антибиотик назначают только в случае неудачи применения менее эффективного препарата, приводит к увеличению летальности. Установлено, что при неэффективности эмпирической терапии, коррекция по данным микробиологического исследования лечения не оказывала влияния на летальность: она была одинаковой у пациентов с измененной терапией и пациентов, которые вообще не получали антибиотики.

В заключении следует выделить основные мероприятия, которые могут способствовать повышению эффективности целенаправленной АБТ?

Во-первых, это обучение медицинского персонала навыкам правильного забора материала на микробиологическое исследование. Имеется опыт обучения персонала ответственного в отделениях за забор крови и опыт создания специальных бригад лаборантов, ответственных за правильное взятие образцов на микробиологическое исследование. Администрации учреждений здравоохранения необходимо помнить, что кроме теоретической и практической подготовки, персонал должен быть оснащен всеми необходимыми материальными ресурсами для обеспечения получения адекватного клинического материала для микробиологического исследования. Это с одной стороны поможет избежать сомнительных результатов, а с другой – снизить затраты на микробиологические исследования неправильно взятых образцов.

Важно отметить, что для обеспечения адекватной АБТ врачи должны владеть навыками правильной практической интерпретации данных микробиологического исследования и при этом использовать в своей работе только результаты достоверных клинических исследований, посвященных применению антибиотиков в аналогичных клинических ситуациях.

Литература

1. Белобородов, В. Б. Дезэскалационная антибактериальная терапия – концепция повышения эффективности лечения тяжелых инфекций / В. Б. Белобородов // Русский медицинский журнал. 2004. Т. 12. № 5.
2. Белобородов, В. Б. Почему клиническая эффективность целенаправленной антимикробной терапии может быть ниже предполагаемой / В. Б. Белобородов // Клиническая антибиотикотерапия. 2002. № 6 (20). С. 3–8.
3. Белобородов, В. Б. Фармакодинамика карбапенемов: повышение эффективности и снижение затрат / В. Б. Белобородов // Русский медицинский журнал. 2009. № 2.
4. Сидоренко, С. В. Резистентность микроорганизмов и антибактериальная терапия / С. В. Сидоренко // Русский медицинский журнал. 1998. № 11.
5. Синопальников, А. И. Вентиляторассоциированная пневмония: критерии диагностики, прогноз, эмпирическая антибактериальная терапия / А. И. Синопальников, Ю. К. Дмитриев // Российские медицинские вести. 2000. № 3. С. 45–51.

6. Яковлев, С. В. Программы микробиологической диагностики и антибактериальной терапии сепсиса / С. В. Яковлев // Инфекции и антимикробная терапия. 2001. Т. 3. № 3.
7. Koleff, M. H. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients / M. H. Koleff [et al.] // Chest. 1999; 115: 462–474.
8. Vincent, J. L. Microbial resistance: lessons from the EPIC study. European Prevalence of Infection / J. L. Vincent. Intensive Care Med. 2000; 26 Suppl 1: P. 3–8.