



NARRATIVE REVIEW

Antibiotic therapy for severe bacterial infections



Jean-François Timsit^{1,2,3*}, Lowell Ling⁴, Etienne de Montmollin^{1,2,3}, Hendrik Bracht⁵, Andrew Conway-Morris^{6,7}, Liesbet De Bus^{8,9}, Marco Falcone^{10,11}, Patrick N. A. Harris^{12,13,14,15}, Flavia R. Machado¹⁶, José-Artur Paiva^{17,18,19}, David L. Paterson^{12,20}, Garyphallia Poulakou²¹, Jason A. Roberts^{12,14,22,23}, Claire Roger²³, Andrew F. Shorr²⁴, Alexis Tabah^{12,25,26} and Jeffrey Lipman^{12,14,23,26,27}

Антибиотикотерапия при тяжелых бактериальных инфекциях

Перевод В.С. Гороховского



Антибиотикотерапия при тяжелых бактериальных инфекциях

Jean-François Timsit, Lowell Ling, Etienne de Montmollin, Hendrik Bracht, Andrew Conway-Morris, Liesbet De Bus, Marco Falcone, Patrick N. A. Harris, Flavia R. Machado, José-Artur Paiva, David L. Paterson, Garyphallia Poulakou, Jason A. Roberts, Claire Roger, Andrew F. Shorr, Alexis Tabah, Jeffrey Lipman

Резюме

Предыстория. Раннее назначение антибиотиков пациентам с тяжелыми инфекциями необходимо для улучшения результатов лечения. С другой стороны, назначение слишком широкого спектра антибиотиков для чувствительных к ним патогенов или ненужных антибиотиков пациентам без бактериальных инфекций связано с опасными для жизни осложнениями и суперинфекциями. Вызванные антибиотиками изменения в микробиоте человека влияют как на иммунную, так и на метаболическую системы. Бесконтрольное применение антибиотиков способствует появлению устойчивых к антибиотикам организмов. Примерно у 50 % пациентов в отделении интенсивной терапии, получающих антибиотики, нет подтвержденных инфекций, при этом деэскалация и сокращение продолжительности лечения проводятся редко. Смертность от серьезных инфекций остается высокой, что подчеркивает необходимость оптимизации лечения.

Методы Повествовательный обзор.

Цель обзора — обобщить имеющиеся данные, новые возможности и нерешенные проблемы в области оптимизации антибиотикотерапии при тяжелых инфекциях.

Результаты. Важными факторами, которые следует учитывать, являются местная эпидемиология, сопутствующие заболевания, доступность систем здравоохранения, а также диагностические и терапевтические ресурсы. Быстрые диагностические тесты в сочетании с индивидуальным подходом к принятию решений улучшают выбор антибактериальной терапии. Правилom должна стать быстрая деэскалация до монотерапии узкого спектра действия и сокращение продолжительности терапии. По-прежнему сохраняется неопределенность в отношении персонализации терапии трудноизлечимых резистентных бактерий. Оптимизация фармакокинетики (ФК) и длительное или непрерывное применение бета-лактамов безопасны и могут улучшить результаты лечения. Следует использовать терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ), особенно при подозрении на изменение объема распределения и/или клиренса препарата, а также при вероятности токсического воздействия. Рекомендуется использовать ТЛМ в сочетании с оперативной корректировкой дозы. Новые технологии, в том числе экспресс-тесты для широкой диагностики и электронные инструменты для оптимизации антибиотикотерапии, будут способствовать сотрудничеству между фармацевтами, микробиологами, специалистами по инфекционным заболеваниям и реаниматологами для оптимизации антибиотикотерапии и рационального использования этих ценных ресурсов.



Введение

Ежегодно от сепсиса страдают 48,9 миллиона человек, что приводит к 11 миллионам смертей во всем мире [1]. Госпитальная смертность от тяжелых инфекций остается высокой: при внебольничной пневмонии (ВП) смертность составляет 20–30%. Госпитальные инфекции, такие как внутрибольничная пневмония (ВП), вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) или внутрибольничная инфекция кровотока (ВБИК), имеют смертность от 20 до 50% [2,3,4]. Поскольку на долю бактериальных патогенов приходится более 70 % случаев серьезных инфекций и сепсиса, оптимизация антибиотикотерапии крайне важна для улучшения результатов лечения [5, 6]. Однако необходимость раннего назначения антибиотиков должна тщательно взвешиваться с учетом рисков чрезмерного использования, которое способствует росту устойчивости к противомикробным препаратам (АМР) [7]. Быстрое выявление возбудителей инфекции может помочь в назначении, выборе и определении продолжительности курса антибиотиков. В этом случае полезно междисциплинарное сотрудничество с участием врачей, микробиологов и фармацевтов. В этом обзорном материале мы представляем всесторонний анализ эпидемиологии тяжелых инфекций, клинических ситуаций, диагностики, терапевтических стратегий и подходов к оптимизации применения антибиотиков у пациентов в критическом состоянии.

Эпидемиология тяжелых инфекций

Внутрибольничные инфекции и инфекции, передающиеся вне больницы

Классификация инфекций в зависимости от места их возникновения — внебольничные (ВБИ), внутрибольничные (ВБИ) или внутрибольничные в отделениях интенсивной терапии (ВБИОИТ) — имеет решающее значение для оценки риска устойчивости к противомикробным препаратам и выбора подходящей терапии. Эти группы также различаются по источнику инфекции и микробной эпидемиологии [1]. Исследования неизменно показывают, что продолжительность пребывания в больнице и смертность от инвазивного сепсиса увеличиваются при переходе от общего хирургического отделения к отделению интенсивной терапии [8,9,10], при этом инвазивный сепсис в отделении интенсивной терапии часто возникает у ослабленных пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями, принимавших антибиотики ранее, и с резистентными патогенами [10].



Внебольничные инфекции обычно связаны с респираторными, внутрибрюшными или мочевыводящими инфекциями. Напротив, Внутрибольничные инфекции в том числе внутрибольничные инфекции отделения интенсивной терапии часто связаны с медицинскими вмешательствами, включая инфекции в месте операции, приобретенную вентилятор-ассоциированную пневмонию, инфекции, связанные с внутрисосудистым катетером, и внутрибрюшные инфекции [2, 10, 11] с патогенами, различающимися в зависимости от места заражения и источника (рис. 1).

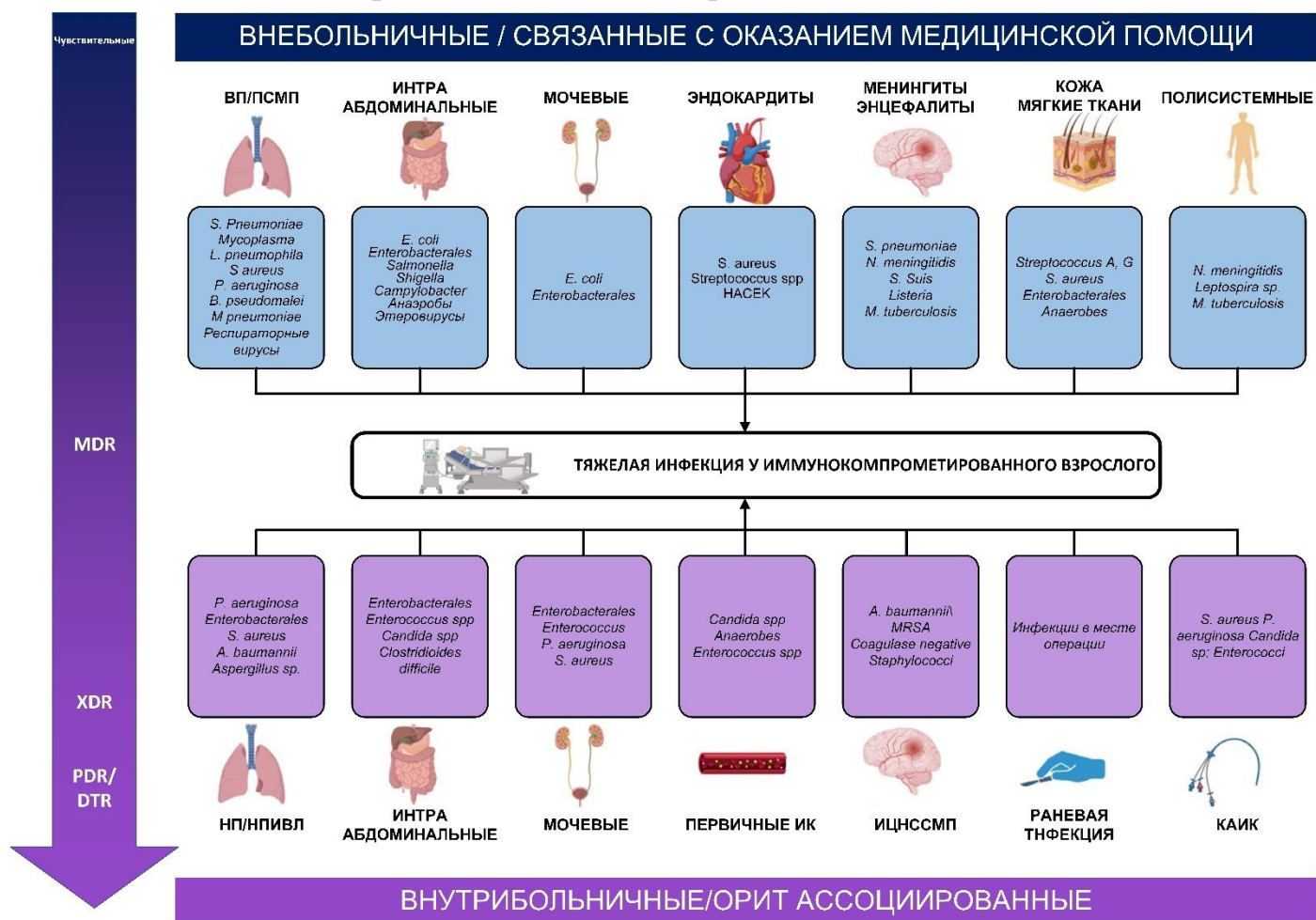


Рисунок 1. Тяжелая инфекция у людей с нормальным иммунитетом. ИМП инфекция мочевыводящих путей; ВП внебольничная пневмония; ПСМП пневмония, связанная с оказанием медицинской помощи; ПВП внутрибольничная пневмония; ВВП пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких; МЛУ бактерии с множественной лекарственной устойчивостью; ШЛУ бактерии с широкой лекарственной устойчивостью; ПЛУ бактерии с полной лекарственной устойчивостью; DTR - бактерии, трудно поддающиеся лечению. Примечание: при менингоэнцефалите, связанном с сообществом/медицинским учреждением, следует учитывать также такие вирусы, как ВПГ/ВГЛ. При мультисистемных инфекциях, приобретенных в сообществе, следует учитывать риск небактериальных заболеваний, таких как малярия или лихорадка денге



Бактериальная резистентность связана с 4,9 миллионами смертей по всему миру, при этом наибольшее бремя приходится на страны Африки к югу от Сахары, Южную Азию и Восточную Европу. АМР в том числе множественная лекарственная устойчивость (МЛУ), постепенно распространяется от внебольничных инфекций до инфекций в отделениях интенсивной терапии, хотя в разных регионах наблюдаются разные закономерности [4, 11]. АМР может привести к задержке начала соответствующей терапии, что ухудшает прогноз [2]. Хотя текущие данные АМР не всегда позволяют различать внебольничную и внутрибольничную инфекцию, частота внебольничного метициллинрезистентного золотистого стафилококка (MRSA), по-видимому, достигла плато [12] (см. <https://data.who.int/indicators> подробнее). Между тем, количество бета-лактамаз расширенного спектра, продуцируемые *E. coli*, растет и в настоящее время на их долю приходится 42% бактериемий, зарегистрированных ВОЗ, и более двух третей случаев на Ближнем Востоке, в Африке и Азии. Что касается инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, то число случаев устойчивости энтеробактерий к карбапенемам (РКЭ)¹ и *A. baumannii* (КРАВ)² растет [13, 14], особенно среди штаммов, продуцирующих металло-бета-лактамазы (NDM)³ и OXA-48, некоторые из которых распространились в общественных местах.

Действительно, инфекции, вызванные микроорганизмами АМР, в сообществе встречаются чаще в случае недавнего и частого применения антибиотиков, особенно в течение последних 90 дней, при контакте с медицинскими учреждениями (недавняя госпитализация, проживание в домах престарелых или учреждениях долгосрочного ухода). Другими факторами, которые следует учитывать, являются сопутствующие заболевания, такие как ХОБЛ, хроническая почечная недостаточность и диабет. Наконец, социальная среда высокого риска, перенаселенность или плохие санитарные условия, а также злоупотребление наркотиками внутривенно являются другими заметными факторами инфекций, вызванных микроорганизмами АМР в сообществе.

¹ РКЭ – резистентные к карбапенемам энтеробактерии

² КРАВ – карбапенем - резистентный *Acinetobacter baumannii*

³ NDM - Металло-бета-лактамаза Нью-Дели



Страны с низким и средним уровнем дохода

На регионы с ограниченными ресурсами приходится непропорционально большое бремя сепсиса: на них приходится 85 % случаев заболевания и летальных исходов. Большинство случаев сепсиса в этих регионах связаны с внутрибольничными инфекциями, особенно с диареей у детей в возрасте до пяти лет [1]. Также распространены внебольничные инфекции, часто вторичные по отношению к неинфекционным заболеваниям [1] и материнским осложнениям [1, 15]. Микробиологический диагноз часто не ставится из-за ограниченных ресурсов и доступа к микробиологическим тестам. Заболеваемость сепсисом и смертность от него обратно пропорциональны социально-экономическим показателям, таким как доход и уровень образования [16]. Как и в странах с высоким уровнем дохода, преобладают гноеродные бактериальные патогены; однако также распространены лептоспироз, мелиоидоз, сыпной тиф и туберкулез. Кроме того, часто встречаются тяжелые формы малярии, лихорадки денге и других вирусных геморрагических лихорадок [17], а также коинфекции с ВИЧ [18] и туберкулезом [19].

Задержки с обращением за медицинской помощью и доступом к ней из-за низкого уровня медицинской грамотности, культурных особенностей, географического положения, финансовых барьеров и недостаточной инфраструктуры приводят к неблагоприятным последствиям [20,21,22].

Клиническому ведению пациентов также препятствуют нехватка персонала, диагностические проблемы, ограниченные возможности отделений интенсивной терапии [18], а также переполненные отделения неотложной помощи (ОНП) [23] или общие палаты [24, 25]. Ограниченный доступ к микробиологическим исследованиям затрудняет диагностику и препятствует рациональному использованию противомикробных препаратов (РИП), что приводит к их нехватке и развитию резистентности [26,27,28].

Когда начинать, а когда не начинать применение антибиотиков?

Антибиотики и контроль источника инфекции являются ключевыми составляющими лечения тяжелых бактериальных инфекций [29, 30]. В идеале антибиотики должны назначаться при подтвержденных бактериальных инфекциях в соответствии с объективными критериями (рис. 2). Однако диагностика инфекций, сепсиса и септического шока остается сложной задачей, несмотря на достижения в области



диагностики [31], а неопределенность часто приводит к чрезмерному использованию антибиотиков.



Рисунок 2. Когда начинать и когда не начинать лечение антибиотиками у пациентов в отделении интенсивной терапии

В современных руководствах особое внимание уделяется двум факторам, влияющим на принятие решения: вероятности заражения и тяжести заболевания [29]. Пациентам в состоянии шока или с высоким риском бактериальной инфекции следует немедленно назначить антибиотики — в течение часа. При подозрении на сепсис без шока рекомендуется подождать 3 часа, чтобы избежать избыточного лечения.

В настоящее время не существует единого биомаркера, который позволял бы достоверно отличать шок, связанный с инфекцией от других причин шока и воспаления. Широко используемые биомаркеры, такие как С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ), недостаточно специфичны и чувствительны, чтобы на их основании можно было достоверно назначать антибиотики [32]. Поэтому для диагностики инфекции следует использовать комплексный подход, включающий сбор анамнеза, клинический осмотр, лабораторные исследования и визуализацию [33, 34]. Микробиологические тесты могут подтвердить наличие бактериальных патогенов, но их результаты необходимо



интерпретировать правильно, чтобы отличить колонизацию от истинной инфекции. Быстрые молекулярные и микробиологические методы меняют подход к диагностике (см. ниже).

Во-первых, антибиотики следует назначать только при истинных бактериальных инфекциях. В случаях, когда источник инфекции устранен (например, катетер удален при отсутствии положительного результата посева крови), антибиотики не всегда необходимы [35, 36]. Если состояние пациента стабильное и он находится под тщательным наблюдением, что позволяет поставить точный диагноз и назначить более целенаправленную терапию, можно прибегнуть к выжидательной тактике [37]. При этом необходимо тщательное наблюдение для выявления ухудшения состояния и начала эмпирической терапии, если микробиологические исследования еще не завершены. Результаты исследований «до» и «после» показали, что эта консервативная стратегия может быть эффективна при лечении внутрибольничных инфекций, в том числе внебольничной пневмонии [38, 39]. При назначении антибиотиков необходимо учитывать не только целесообразность лечения, но и подходящий препарат, а также спектр лечения с учетом тяжести заболевания и риска устойчивости к противомикробным препаратам [40, 41].

В конечном счете решение о назначении или отказе от антибиотиков требует тщательного анализа рисков и преимуществ, чтобы лечение было своевременным и адекватным, а применение противомикробных препаратов — необходимым.

Конкретные вопросы

Мигранты/путешественники, новые инфекционные заболевания

Глобализация путешествий и миграции повышает риск возникновения новых инфекционных заболеваний (НИЗ). В таблице 1 перечислены распространенные НИЗ. Путешественники и мигранты могут столкнуться с патогенами, которые редко встречаются в странах их назначения. Ретроспективное исследование 14 554 случаев госпитализации в отделения интенсивной терапии во Франции показало, что мигранты без документов были моложе и чаще страдали от инфекций, шока или дыхательной недостаточности, хотя смертность среди них была такой же, как и среди обычных пациентов отделений интенсивной терапии [42]. Другое исследование показало, что у мигрантов чаще наблюдается госпитализация в отделение интенсивной терапии и развивается острый респираторный дистресс-синдром [43]. Оба исследования



показывают, что основной причиной госпитализации в отделение интенсивной терапии является несвоевременное обращение за первичной медицинской помощью.

Таблица 1. Новые и вновь возникающие инфекционные заболевания, приводящие к госпитализации в отделение интенсивной терапии у путешественников и мигрантов [45, 48, 49]

Болезнь	Область приобретения	Передача	Клиническая картина	Возможность госпитализации в отделение интенсивной терапии
Малярия (скорее всего, вызванная <i>Plasmodium falciparum</i>)	Страны Африки к югу от Сахары, Азия	Укус комара <i>Anopheles</i>	Лихорадка, озноб, анемия, отказ органов	Высокий
Кишечная лихорадка	Индия и Юго-Восточная Азия	Употребление в пищу зараженных продуктов или воды, содержащих <i>Salmonella typhi</i> или <i>S. paratyphi</i>	Лихорадка, озноб, брадикардия, сыпь. Шок и сепсис. Энцефалопатия, перфорация кишечника	От умеренного до высокого
Риккетсиозные заболевания	Южная Африка, Средиземноморье, Индия, Южная Америка, Корея, Россия	Различные переносчики (вши, клещи или блохи)	Классические клинические проявления в виде лихорадки, сыпи и струпьев («tache noire») должны вызывать подозрения. Миалгия, головная боль, кашель	От умеренного до высокого
Туберкулез (в том числе туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью)	Глобальный	Воздушно-капельный	Кашель, лихорадка, потеря веса, дыхательная недостаточность, заболевания центральной нервной системы	Умеренный



Болезнь	Область приобретения	Передача	Клиническая картина	Возможность госпитализации в отделение интенсивной терапии
Лептоспироз	Эндемик тропических и субтропических регионов: Южной и Юго-Восточной Азии, Центральной и Южной Америки, Карибского бассейна, некоторых регионов Африки	Контакт кожи/слизистых оболочек с водой или почвой, загрязненной мочой инфицированных животных (особенно грызунов)	Сепсис, подобный шоку, внутриальвеолярное кровоизлияние, тубулоинтерстициальный нефрит. Также часто встречаются миокардит и желтуха	От умеренного до высокого
Лихорадка денге	Южная и Центральная Америка, включая страны Карибского бассейна, Юго-Восточная Азия, Кения и Танзания	Укус комара	От легкой лихорадки и геморрагической лихорадки до шокового синдрома денге	От умеренного до высокого

Примечание: по симптомам можно предположить и другие заболевания, но они встречаются редко. Эбола, Ласса, крымско-конголезская геморрагическая лихорадка, желтая лихорадка: могут сопровождаться геморрагическим шоком. Часто встречается бактериальный менингит. Японский энцефалит, вирус Западного Нила, вирус Оропуш — распространенные причины тяжелых неврологических заболеваний у путешественников

Из-за перенаселенности, недоедания и ограниченного доступа к медицинской помощи мигранты подвержены желудочно-кишечным и респираторным инфекциям. У вернувшихся путешественников с острым лихорадочным заболеванием чаще всего диагностируют малярию, лихорадку денге или риккетсиозные инфекции, и даже спустя годы они могут быть носителями трансмиссивных заболеваний [44, 45]. Примечательно, что 2–4% путешественников с лихорадкой нуждаются в госпитализации в отделение интенсивной терапии, в основном из-за *Plasmodium falciparum* [45, 46].



Для постановки диагноза необходимы подробная информация о поездках и контактах, осведомленность об инкубационных периодах и распространенности заболевания в регионе, а также ссылки на глобальные карты вспышек (например, CDC (<https://www.cdc.gov/outbreaks/index.html> по состоянию на 04.01.2025)). Эмпирические протоколы включают противомаларийные препараты (например, артемизинин) и один или несколько антибактериальных препаратов (цефтриаксон + доксициклин/азитромицин) [47]. Ключевыми факторами являются быстрое тестирование на наличие патогенов и своевременная консультация по вопросам инфекционных заболеваний, а также надлежащие меры инфекционного контроля [48].

Пациенты с ослабленным иммунитетом

Иммуносупрессия охватывает солидные опухоли, гематологические злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания, трансплантацию органов и ВИЧ/СПИД. В последние десятилетия выживаемость пациентов с ослабленным иммунитетом улучшилась, что привело к увеличению их распространенности среди населения (2,7 % в 2013 году, 6,6 % в 2021 году в США) [50]. В когорте EPIC III 24 % из 15 202 пациентов, находившихся в отделении интенсивной терапии, имели ослабленный иммунитет, 41 % из них были госпитализированы с инфекцией [51]. Исход сепсиса у пациентов с ослабленным иммунитетом зависит от основного заболевания: у онкологических больных смертность выше из-за исходной уязвимости [51], в то время как у реципиентов трансплантатов внутренних органов смертность ниже, чем у пациентов без трансплантации [52].

Люди с ослабленным иммунитетом подвержены воздействию широкого спектра патогенов, в том числе условно-патогенных микроорганизмов. Дисфункция Т-клеток и прием стероидов предрасполагают к грибковым/микобактериальным инфекциям [53], в то время как другие нарушения влияют на восприимчивость к бактериям (рис. 3). Тем не менее эмпирическая антибиотикотерапия у таких пациентов всегда должна быть направлена на борьбу с классическими бактериями. При внебольничной пневмонии наиболее распространенными возбудителями являются *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* и *Haemophilus* spp. [54], в то время как неклассические возбудители внебольничной пневмонии, такие как *Pseudomonas aeruginosa*, должны рассматриваться только у пациентов с такими факторами риска, как ХОБЛ или при наличии предшествующей колонизации.



Иммунодефицит	Заболевание/терапия	Патогены риска
Нейтрофилы 	Острый лейкоз/Миелодиспластические синдромы Нейтропения, индуцированная химиотерапией	Бактерии: грамотрицательные и грамположительные бактерии, <i>Nocardia</i> Грибы: <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Mucor</i> Вирусы: -
Моноциты Макрофаги 	Острый/хронический миелоидный лейкоз, Аллогенная ТГСК, Гемофагocитарный лимфогистиоцитоз Стероиды, базиликсимаб, такролимус, микофенолата мофетил, белатацепт	Бактерии: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Listeria</i> , <i>Legionella</i> , <i>Brucella</i> , <i>Mycobacteria</i> Грибы: <i>Histoplasma</i> , <i>Candida</i> . Вирусы: HSV, VZV
В-лимфоциты 	Множественная миелома, В-клеточная лимфома, хронический лимфолейкоз, аллогенная ТГСК, спленэктомия Стероиды, химиотерапия, ритуксимаб, CAR-T клетки	Бактерии: <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Hemophilus influenzae</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Mycoplasma</i> Грибы: - Вирусы: -
Гуморальный иммунитет 	Множественная миелома, Хронический лимфолейкоз, трансплантация солидного органа Ритуксимаб, ибрутиниб, даратумумаб, циклофосфамид, лекарственно-индуцированная гипогаммаглобулинемия	Бактерии: <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Hemophilus influenzae</i> , <i>Mycoplasma</i> Грибы: - Вирусы: -
Т-лимфоциты 	ВИЧ, Т-клеточный лейкоз, Т-клеточная лимфома, Болезнь Ходжкина трансплантация солидного органа Стероиды, флударабин, алемтузумаб, сиролимус, такролимус, циклоспорин, азатиоприн, метотрексат, даратумумаб	Бактерии: Микобактерии Грибы: <i>Pneumocystis</i> , <i>Aspergillus</i> , криптококки, <i>Toxoplasma</i> Грибы: - Вирусы: HSV, CMV, EBV, JC вирус

Рисунок 3 Патогены, представляющие опасность, в зависимости от типа иммуносупрессии. CAR-T – Т клетки с химерным антигенным рецептором; EBV вирус Эпштейна — Барр; ВИЧ вирус иммунодефицита человека; ТГСК трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; HSV вирус простого герпеса; ТО трансплантация солидных органов; VZV - вирус герпес Зостер

Риск развития резистентных микроорганизмов в большей степени связан с повторными госпитализациями или приемом антибиотиков, чем с иммунным статусом [54, 55]. При эмпирическом выборе антибиотиков следует ориентироваться на тяжесть заболевания и риск развития резистентных микроорганизмов. Комбинированная терапия может быть полезна для пациентов с нейтропенией и в случаях, когда возбудители инфекции обладают пониженной чувствительностью [56]. В руководствах рекомендуется использовать бета-лактамы с антипсевдомонадной активностью в сочетании с аминогликозидами при нейтропении и септическом шоке [51]. Пациенты с ослабленным иммунитетом часто исключаются из исследований, посвященных продолжительности приема антибиотиков. Ретроспективные данные свидетельствуют о том, что и краткосрочное и длительное лечение *псевдомонадной бактериемии* может быть одинаково эффективным [57], но необходимы дополнительные доказательства.



Роль микробиологической лаборатории и экспресс-тестов для диагностики

Микробиологическая лаборатория остается центральной в лечении серьезных бактериальных инфекций. Традиционные методы культивирования являются медленными и трудоемкими. MALDI-TOF произвела революцию в рабочих процессах, обеспечив более быструю и точную идентификацию патогена (см. Рис. 4) [58].

Автоматизированные мультиплексные ПЦР-платформы выявляют множество патогенов и генов устойчивости к противомикробным препаратам [59]. Их клиническая польза — особенно в снижении смертности — наиболее очевидна в сочетании с автоматизированными системами мониторинга. Банерджи и др. продемонстрировали более эффективную модификацию лечения с помощью мультиплексной ПЦР, особенно в сочетании с автоматизированными системами мониторинга [60]. Они обнаружили, что экспресс-тестирование имеет преимущества при модификации лечения, но наиболее эффективно в сочетании с автоматизированными системами мониторинга. Это открытие было воспроизведено в других исследованиях [61]. Доказать явное снижение смертности оказалось сложнее, поскольку лишь в нескольких исследованиях удалось выявить незначительный эффект. В регионах с высокой распространенностью карбапенемаз раннее выявление карбапенемаз улучшило результаты лечения пациентов с внебольничной пневмонией, вызванной устойчивыми к карбапенемам бактериями [62].

Метаанализ 25 682 случаев заражения крови показал, что экспресс-тестирование с помощью AMS снижает смертность (отношение шансов 0,72) и время до назначения оптимальной терапии на 29 часов [63]. Однако такие исследования, как MULTICAP или INHALE WP3, посвященные экспресс-ПЦР при внебольничной пневмонии, не выявили преимуществ в клиническом выздоровлении, несмотря на более быстрое назначение соответствующей терапии [64, 65]. Кроме того, это подчеркивает исключительную важность правильности первоначального эмпирического лечения. Влияние этого фактора в странах с высоким уровнем устойчивости бактерий к антибиотикам остается неизученным [66].

В целом, несмотря на то, что эти тесты обладают большей чувствительностью и специфичностью, чем традиционные методы культивирования, у них есть свои ограничения, в том числе использование заранее определенных панелей патогенов, выявление нежизнеспособных организмов и высокая стоимость [67].



Платформы, такие как BioFire и T2MR, одобрены FDA, в то время как другие, такие как клиническая метагеномика, все еще находятся в стадии разработки. Дополнительным ключевым фактором для любой диагностики является вероятность проведения предварительного тестирования, особенно в отношении необычных патогенов, которые могут быть включены в состав групп мультиплексированного тестирования, где для подтверждения диагноза могут потребоваться подтверждающие доказательства. Равным образом, экспресс-тестирование, возможно, потребуется специально направить на вероятные инфекционные агенты (или схему резистентности), соответствующие клиническим условиям. Например, набор BioFire FilmArray для выявления менингита/энцефалита очень полезен при инфекциях центральной нервной системы, возникших вне стационара, но гораздо менее эффективен при инфекциях, возникших после нейрохирургических операций, когда преобладают совершенно другие микроорганизмы и модели резистентности.

Первоначальный отбор противомикробных препаратов

Хотя акцент часто делается на своевременности эмпирического назначения антибиотиков, первоначальная соответствующая антибактериальная терапия (ПСАТ) не менее важна для определения результатов лечения пациентов. Исследование показало, что на каждом из четырех пациентов с септическим шоком, получавших ПСАТ, была спасена одна жизнь, особенно при инфекциях, вызванных МЛУ грамотрицательными микроорганизмами [68]. Помимо снижения смертности, ПСАТ сокращает продолжительность пребывания в больнице примерно на 2,5 дня, способствуя существенной экономии средств [69].

Несмотря на ограничения, связанные с ретроспективными данными, устойчивая связь между применением ПСАТ и улучшением результатов лечения подчеркивает необходимость разработки структурированных стратегий для обеспечения применения ПСАТ при тяжелых бактериальных инфекциях [70]. Для этого необходимо учитывать источник инфекции, факторы риска для пациента и доступные варианты противомикробной терапии (рис. 5).

Чрезмерное использование антибиотиков широкого спектра действия может нанести вред. При внебольничной пневмонии в трети случаев назначается слишком широкая эмпирическая терапия, что приводит к повышению смертности, увеличению продолжительности пребывания в стационаре, развитию суперинфекций и нарушению



микробиоты, ведущему к устойчивости к противомикробным препаратам [71, 72]. Аналогичным образом, при поступлении в отделение неотложной помощи пациентов с сепсисом и инфекциями кровотока в трети случаев назначалась неоправданно широкая терапия с применением макролидов, что приводило к ухудшению состояния, в том числе к повышению смертности и увеличению числа случаев *C. difficile* и острого повреждения почек [73].

Учитывая эмпирический характер начальной терапии при тяжелых инфекциях, врачи должны найти баланс между своевременным и адекватным лечением и риском чрезмерного использования препаратов. Быстрая диагностика возбудителей позволяет своевременно снизить дозировку, а тщательное применение новых препаратов, активных в отношении микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью, имеет решающее значение. Предлагаемые эмпирические схемы лечения с учетом риска резистентности приведены в таблице E1.

Монотерапия против комбинированной терапии

Комбинированная терапия обычно применяется при тяжелых инфекциях для расширения спектра действия и использования потенциальной синергии между препаратами. В руководствах часто рекомендуются эмпирические комбинированные схемы с последующей деэскалацией после определения чувствительности (рис. 6). Данные о деэскалации неоднозначны. В небольшом рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном Леоне и соавторами, у пациентов, рандомизированных для деэскалации, чаще наблюдались суперинфекции и более длительные курсы антибиотиков, хотя смертность не изменилась [74]. Напротив, Лопес-Кортес и соавторы. Было установлено, что переход с бета-лактамов широкого спектра действия на препараты более узкого спектра действия при внебольничной инфекции, вызванной *Enterobacterales*, приводил к результатам, не уступающим результатам при продолжении терапии препаратами широкого спектра действия [75].

В последних рекомендациях Американского общества инфекционистов [76] для лечения серьезных инфекций, вызванных *Acinetobacter baumannii* или *Stenotrophomonas maltophilia*, рекомендуется комбинированная терапия, но не для инфекций, вызванных РКЭ или *Pseudomonas aeruginosa*. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях этот вопрос рассматривался напрямую: сравнивалась монотерапия колистином с терапией колистином в сочетании с карбапенемом у пациентов с



инфекцией, вызванной РКЭ. Ни в одном из них не было выявлено значительного снижения смертности при использовании комбинированной терапии [77, 78].

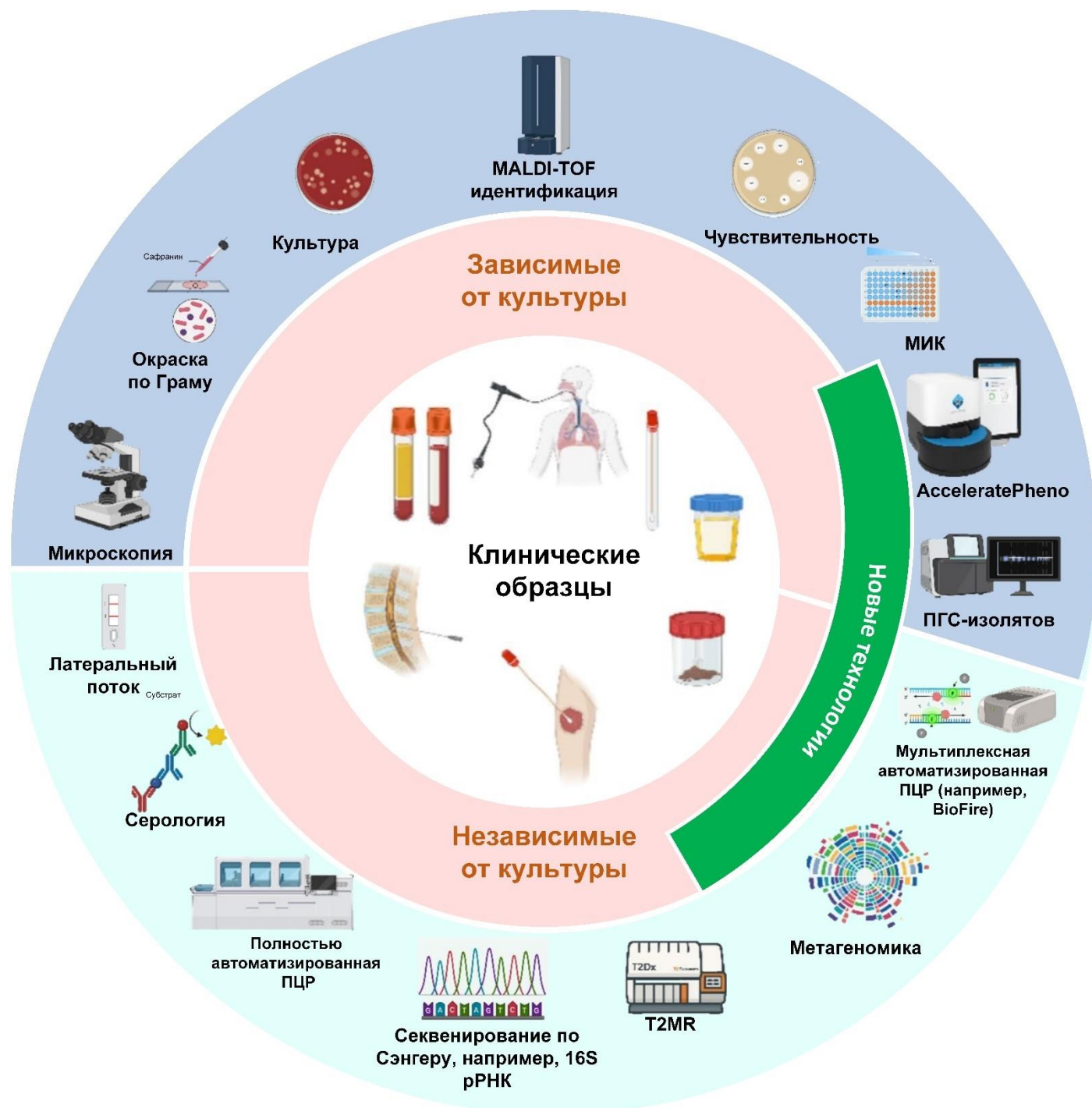
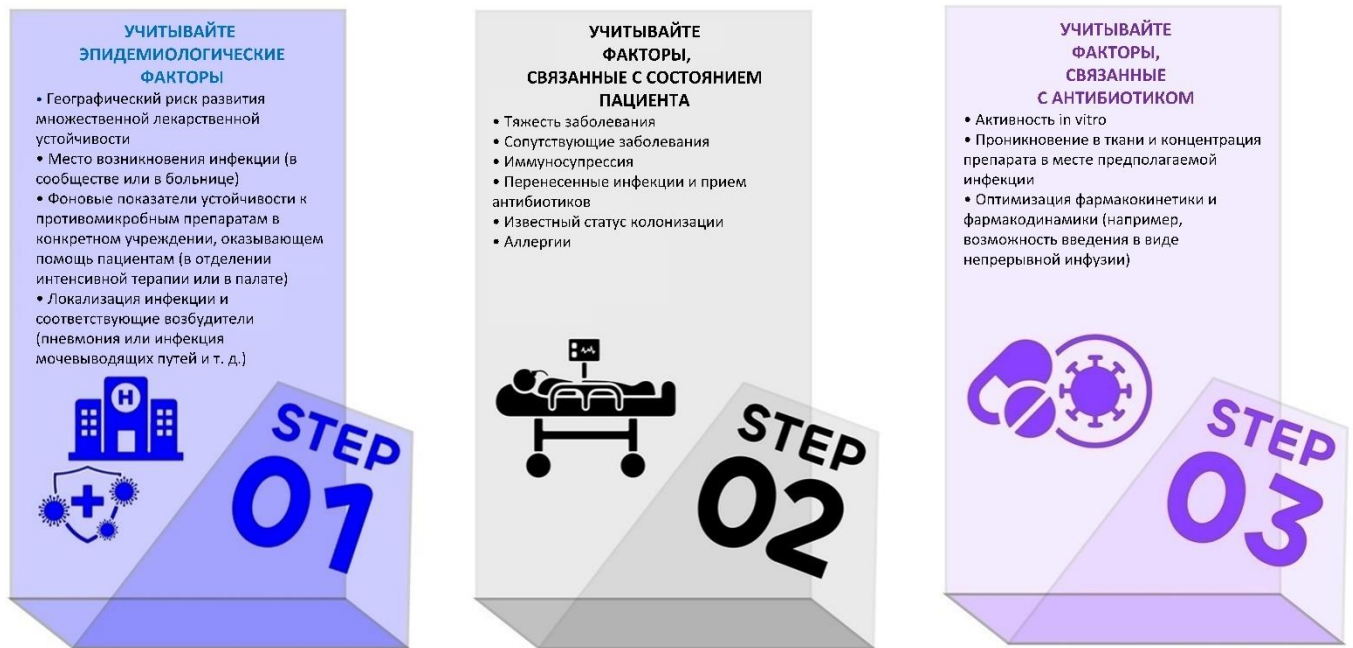


Рисунок 4. Существующие, новые и перспективные методы микробиологической диагностики. Обратите внимание, что некоторые методы могут применяться как с использованием культурально-зависимого, так и независимого подхода (например, прибор BioFire можно использовать для анализа спинномозговой жидкости непосредственно [панель FilmArray ME] или на флаконах с положительными образцами крови [панель BCID2]). Некоторые новые методы одобрены FDA (например, AcceleratePheno, T2MR и BioFire), другие находятся в стадии клинической разработки (например, клиническая метагеномика).



Всегда пересматривайте необходимость применения антибиотиков и узконаправленной терапии, как только диагностические тесты и посевы позволят предотвратить чрезмерное использование антибиотиков и развитие резистентности.

Рисунок 5. Выбор подходящей антибактериальной терапии: ключевые этапы и соображения

Потенциальные аргументы в пользу комбинированной терапии



Рисунок 6. Плюсы и минусы комбинированной терапии при тяжелых бактериальных инфекциях



Роль клинического фармаколога

Принципы ФК/ФД

Помимо выбора подходящих противомикробных препаратов, достижение оптимальных и своевременных фармакокинетических/фармакодинамических (ФК/ФД) целевых показателей значительно улучшает клинические и микробиологические результаты у пациентов в критическом состоянии [79].

Фармакокинетика описывает воздействие препарата на организм посредством абсорбции, распределения, метаболизма и выведения. Важные фармакокинетические параметры показаны на рис. 7.

ФД описывает воздействие препарата на организм. В случае с антибиотиками ФД связывает концентрацию антибиотика с его способностью убивать патогены или подавлять их рост. Это часто выражается в виде соотношения концентрации к минимальной ингибирующей концентрации (МИК). Несвязанные с белками концентрации препарата (то есть свободные концентрации) наиболее важны для эффективности, а связывание с белками может наоборот ограничивать действие препарата [80]. Многочисленные исследования продемонстрировали, что разные антибиотики обладают разными свойствами ФД и могут быть разделены на три категории, которые в целом отражают их способы уничтожения бактерий [79, 81]; продолжительность времени, в течение которого концентрация свободного лекарственного средства остается выше МИК в течение интервала дозирования ($fT > \text{МИК}$; зависимость от времени), отношение AUC_{0-24} к MIC (общее воздействие / время) и отношение C_{max} к МИК (зависимость от концентрации) (рис. 7). Выбор подходящей мишени для каждого класса антибиотиков является ключевым фактором для достижения максимальной эффективности при минимальной токсичности.

На рисунке 7 показаны предлагаемые оптимальные дозы антибиотиков для улучшения результатов лечения. Клиренс препарата и объем распределения являются наиболее динамичными параметрами, и их суррогатные показатели с точки зрения функции органов (почек, печени) необходимо тщательно отслеживать и интерпретировать.

Недостаточная дозировка может возникнуть, если клиренс препарата выше ожидаемого. При гипердинамическом кровообращении, характерном для сепсиса, функция почек не нарушается, и почечный клиренс препаратов часто выше «нормального». Это явление, называемое «увеличенным почечным клиренсом» (УПК) [82], может наблюдаться у пациентов из группы риска, в том числе при (нейро)травмах,



ожогах, панкреатите, беременности и у молодых пациентов. Таким пациентам требуется тщательный подбор дозировки [82].

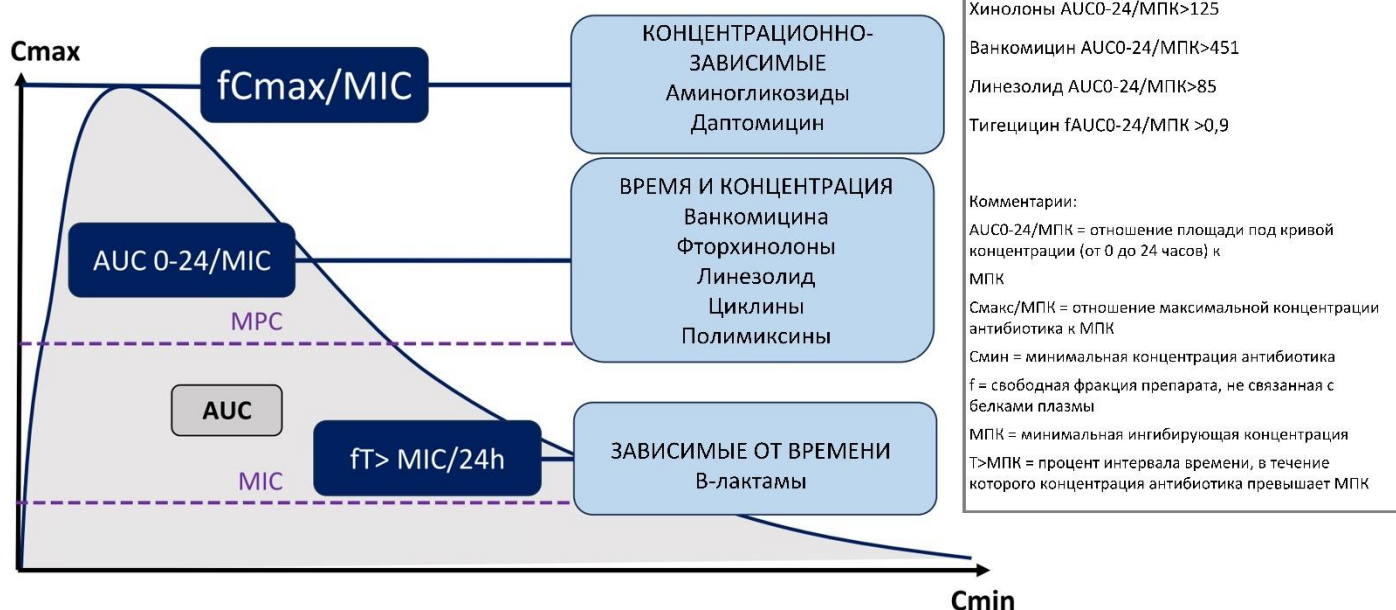


Рисунок 7. Элементы, которые следует учитывать для оптимизации антибактериальной терапии (адаптировано из [81, 87]). C_{max} : пиковая концентрация; C_{min} : минимальная концентрация; AUC (площадь под кривой); МПК: минимальная ингибирующая концентрация: определяется как минимальная концентрация препарата, которая предотвращает видимый рост бактерий или грибов *in vitro*. МПК: концентрация, предотвращающая мутации, описывает пороговую концентрацию препарата или минимальную концентрацию препарата, блокирующую рост мутантных бактериальных субпопуляций, которые спонтанно возникают при плотности бактерий 10^7-10^9 КОЕ — плотности, наблюдаемой при инфекции.

Учитывая их “зависящие от времени” убойные свойства, фармакокинетические свойства β -лактамов, наиболее часто назначаемых антибиотиков в отделении интенсивной терапии, можно оптимизировать, изменив их применение на болюсное с последующей немедленной непрерывной инфузией. Недавнее крупное РКИ и мета-анализ в совокупности убедительно выявили преимущества клинических исходов [83, 84]. Несмотря на отсутствие крупных РКИ по сравнению с болюсными инфузиями β -лактамов, такие инфузии являются фармакологически обоснованными [85, 86].



Взаимодействие между лекарственными средствами

При тяжелых инфекциях часто требуется комплексная терапия несколькими препаратами, что повышает риск токсического воздействия и лекарственных взаимодействий. Клинические фармацевты играют ключевую роль в проверке всех лекарственных препаратов, чтобы свести эти риски к минимуму. Нефротоксичность является серьезной проблемой при применении аминогликозидов, ванкомицина и полимиксинов, особенно в сочетании с диуретиками или другими нефротоксичными препаратами. Макролиды и триазолы могут вызывать значительные колебания концентрации препарата из-за метаболических взаимодействий.

Из этого следует, что в рамках фармакологического лечения тяжелых инфекций необходим полный пересмотр всех принимаемых препаратов. Это касается как неотложной терапии, связанной с критическим состоянием (например, седативные и противосудорожные препараты), так и длительного приема лекарств (например, антиретровирусных препаратов, нейролептиков и антидепрессантов). Необходимо тщательно пересмотреть текущие потребности в дозировке.

Клинические фармакологи также контролируют взаимодействие с препаратами длительного действия (например, нейролептиками, противосудорожными средствами и антиретровирусными препаратами) и корректируют дозы во время обострения заболевания. Регулярные проверки назначений фармацевтами сокращают время пребывания в больнице [88] и могут улучшить прогноз [89].

Терапевтический лекарственный мониторинг: когда и как

ТЛМ необходим для оптимизации терапии антибиотиками, чтобы обеспечить эффективность при минимальной токсичности. Это особенно важно в сценариях высокого риска, таких как: (1) тяжелые инфекции, например, сепсис или септический шок, (2) использование препаратов с узким терапевтическим индексом (ванкомицин, аминогликозиды или противогрибковые препараты, такие как вориконазол), (3) измененный ПК, такой как ARC, нарушение функции почек /печени или экстракорпоральная терапия (например, заместительная почечная терапия или экстракорпоральная мембранная оксигенация-ЭКМО), (4) ситуации с высоким риском межпациентной вариабельности ПК, такие как ожоги, пациенты с ожирением, или те, у кого нарушена функция органов, и (5) инфекции в сложных локализациях (эндокардит,



инфекции центральной нервной системы, легких или костно-суставных инфекций), где проникновение лекарств имеет решающее значение.

В недавних обзорах изучалась роль ТЛМ β -лактамов у пациентов в критическом состоянии [90,91,92]. ТЛМ β -лактамов улучшил достижение концентрации и микробиологическое и клиническое излечение, но не улучшил смертность и резистентность [91, 92]. Однако проблемы, включая надежность рекомендаций ТЛМ отклонения от вмешательства и сопутствующие факторы, могли повлиять на эти результаты.

Недавнее многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование, проведенное Nagel и соавторами ($n = 249$), не выявило существенной разницы в показателях по шкале SOFA между группами с ТЛМ и контрольными группами ($p = 0,39$), хотя ТЛМ снизила риск недостаточной дозировки и улучшила достижение целевых концентраций [93].

Другой важной проблемой является высокая вариабельность фармакокинетики противомикробных препаратов даже у одного и того же пациента в течение всего периода пребывания в отделении интенсивной терапии, особенно в связи с изменением функции почек. Это подчеркивает необходимость индивидуального подхода к дозировке и динамической оценки.

Высокая внутрииндивидуальная вариабельность фармакокинетики, особенно в связи с изменением функции почек, подтверждает необходимость индивидуального динамического дозирования. Ключевыми приоритетами в улучшении практического применения ТЛМ являются сокращение времени обработки и интерпретации результатов ТЛМ, а также повышение качества интерпретации результатов. Стратегии, способствующие более точному и эффективному TDM, включают использование номограмм и прецизионного дозирования на основе моделей [92, 94].

Когда противомикробные препараты вредны

Вред, связанный с применением противомикробных препаратов (рис. 8), включает в себя нежелательные реакции на лекарственные средства и микробиотоксичность [95]. Более широкий спектр [38, 96, 97], более длительная терапия [98,99,100], комбинированная терапия [101] и повторные курсы повышают вероятность побочных эффектов и суперинфекций. Каждый день применения противомикробных препаратов



увеличивает вероятность нежелательных и серьезных нежелательных явлений на 4 % и 9 % соответственно [102].

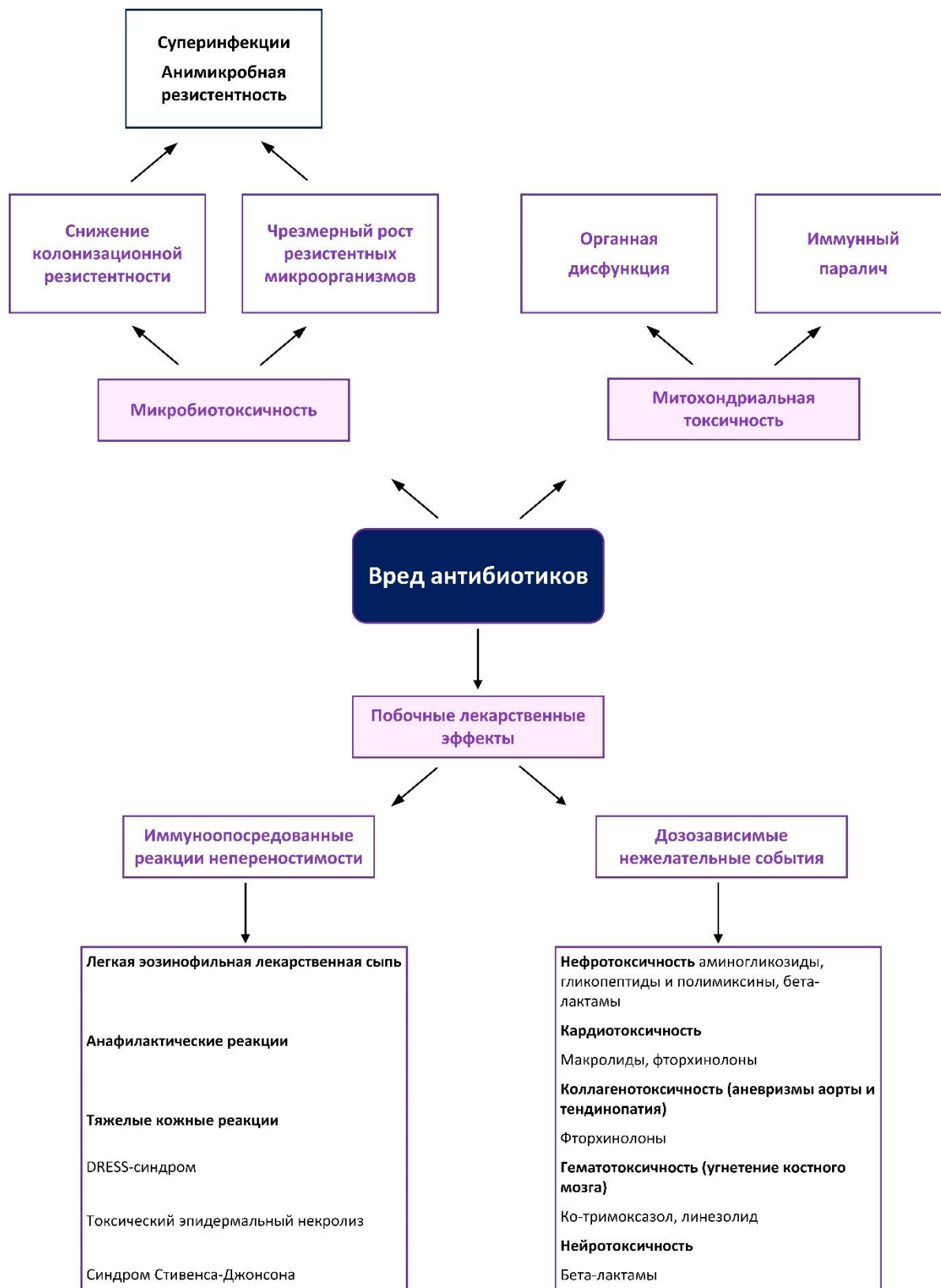


Рисунок 8. Вредные эффекты антимикробной терапии. DRESS. Лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами.



Нежелательные реакции на лекарственные препараты могут быть иммуноопосредованными идиосинкразическими реакциями, потенциально связанными с взаимодействием с вирусными патогенами, или дозозависимыми реакциями [103]. Дозозависимые реакции возникают в результате ФД-взаимодействия между противомикробными препаратами и клетками организма. Бета-лактамы часто назначаются пациентам в критическом состоянии в дозах, превышающих обычные, а у пациентов без «увеличенного почечного клиренса» почечная дисфункция повышает риск нейротоксичности. Это может проявляться в виде спутанности сознания, галлюцинаций, миоклонуса, судорог и бессудорожного эпилептического статуса у 10–15 % пациентов, особенно при наличии сопутствующих заболеваний головного мозга. Чаще всего это происходит при применении цефазолина, цефепима и имипенема [104]. Сообщалось о нейротоксичности цефепима у 48 % пациентов с передозировкой и у 26 % пациентов с правильной дозировкой [105]. Хотя бета-лактаманная нефротоксичность встречается редко, она может усиливаться при сочетании с такими препаратами, как ванкомицин, особенно с пиперациллином–тазобактамом [106].

Антимикробные препараты нарушают комменсальную микробиоту [107] После курса противомикробных препаратов наблюдается быстрое сокращение общего количества и разнообразия полезных для здоровья бактерий, таких как *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Bacteroides* [108], а также рост числа потенциальных патогенов, в том числе *Enterobacterales*, *Enterococcus*, *Clostridium* и *Candida* [109], и общего количества генов резистентности («резистома») в кишечнике хозяина [95, 110, 111, 112, 113]. Эта микробиотоксичность особенно заметна во время беременности, в раннем возрасте, в пожилом возрасте, при иммуносупрессии и тяжелых заболеваниях [95, 114] а также при приеме антианаэробных антибиотиков и антибиотиков, выводимых с желчью [72, 115] Дисбактериоз может привести к локальному заболеванию в месте колонизации, например к колиту, вызванному *Clostridioides difficile* [107], но он также может способствовать перемещению микроорганизмов и вызывать заболевания в других местах, а именно внутрибольничные инфекции [116, 117, 118]. Обычно микробиота кишечника восстанавливается в течение 2–8 недель после приема антибиотиков [109, 111]; однако некоторые виды могут оставаться необнаруживаемыми даже через 6 месяцев [109]. Дисбактериоз верхних дыхательных путей, вызванный приемом антибиотиков, может привести к усилению колонизации



различными *энтеробактериями* и *Streptococcus pyogenes*, в конечном итоге вызывающие респираторные инфекции [107].

Воздействие бактерицидных противомикробных препаратов приводит к митохондриальной токсичности, которая может способствовать развитию и сохранению дисфункции органов [103, 119] и иммунопараличу при сепсисе [120].

Когда следует прекратить прием антибиотиков/оптимальная продолжительность терапии

Вопрос об идеальной продолжительности терапии антибиотиками остается открытым. Воздействие противомикробных препаратов *in vitro* приводит к уничтожению бактерий в течение нескольких часов [121], в то время как в клинических условиях патогены часто уничтожаются только в течение 3 дней терапии. Эффективные антибиотики привели к быстрому снижению количества организмов, выявляемых с помощью ПЦР при бактериемии, вызванной *Acinetobacter baumannii* [122]. Примечательно, что у пациентов с ослабленным иммунитетом, но не с более тяжелыми заболеваниями, *A. baumannii* выводился из организма медленнее, что было связано с повышением смертности [122]. Однако воспаление и отказ органов могут сохраняться в течение некоторого времени после выведения патогена [123], и продолжение приема антибиотиков может нанести вред без какой-либо пользы [103].

Продолжительность терапии определяется тремя стратегиями: фиксированной продолжительностью, клинической оценкой и подходами, основанными на биомаркерах [124]. Традиционная фиксированная продолжительность часто составляет 7 или 14 дней, что, возможно, обусловлено историческими или культурными нормами [125, 126], хотя также отмечается предпочтение простых чисел (3, 5, 7) [127]). Общей чертой почти всех этих исследований является не уступающая, а зачастую и превосходящая эффективность краткосрочных курсов противомикробных препаратов [127]. Однако следует отметить, что во многих из этих исследований в качестве критериев включения требовались клиническая стабильность и контроль источника инфекции, поэтому они могут быть неприменимы напрямую к пациентам с тяжелой инфекцией. Тем не менее при внутрибольничных инфекциях нижних дыхательных путей [128], вентилятор-ассоциированной пневмонии [129] и внутрибрюшных инфекциях [130, 131] более короткий курс лечения представляется безопасным.



Хотя врачи часто полагаются на маркеры воспаления и клиническую стабильность, признаки воспаления/инфекции могут сохраняться, несмотря на микробиологическое излечение [132]. Однако, как уже отмечалось, признаки воспаления могут сохраняться и после уничтожения возбудителя, и более короткие курсы лечения с фиксированной продолжительностью не уступают по эффективности курсам, назначаемым на основании клинических признаков [131, 133].

Наиболее изученным биомаркером является прокальцитонин (ПКТ), в то время как в нескольких исследованиях изучался С-реактивный белок (СРБ). Крупное исследование, в котором сравнивались стратегии лечения на основе ПКТ и СРБ, показало, что ПКТ сокращает продолжительность терапии на 1 день (с 8 до 7 дней), в то время как лечение на основе СРБ не сокращает продолжительность терапии и может указывать на потенциальную смертность [134]. Сокращение продолжительности лечения противомикробными препаратами в группе с контролем уровня прокальцитонина согласуется с результатами предыдущих исследований [135], хотя в этом систематическом обзоре отмечается снижение смертности при терапии под контролем уровня прокальцитонина только в тех случаях, когда использовались либеральные протоколы (уровень прокальцитонина снижается более чем на 80 % от пикового значения или составляет менее 0,5 нг/мл).

Несмотря на то, что продолжительность приема противомикробных препаратов должна быть «как можно короче», до сих пор нет единого мнения о том, «насколько короче» и как индивидуализировать продолжительность приема для конкретных пациентов, микроорганизмов и мест заражения. Лучший подход, который мы можем предложить, — это ежедневное междисциплинарное обследование [136], в ходе которого реаниматологи, микробиологи и фармацевты каждый день спрашивают: (1) назначен ли правильный противомикробный препарат и (2) можем ли мы его отменить?

Область для будущих исследований

Несмотря на прогресс в изучении взаимодействия между антибиотиками, пациентами и патогенами, остаются значительные пробелы. Целью должно быть быстрое установление этиологического диагноза и незамедлительное назначение наиболее подходящего антибиотика. Современные инструменты мультиплексной ПЦР не позволяют достичь этой цели. Сложная диагностика на основе геномики в виде



выявления «универсальных патогенов» с помощью метагеномики методом дробовика⁴ (т. е. секвенирования всех нуклеиновых кислот в образце) или более целенаправленных подходов (например, ампликонного или гибридного обогащения перед секвенированием) [137, 138] может произвести революцию в выявлении патогенов. Это потребует серьезной переориентации в том, как врачи используют и интерпретируют тесты на основе геномики, тщательной проверки и оценки диагностической точности и соотношения затрат и выгод [139].

Таблица 2. Предлагаемые направления будущих исследований

Темы для будущих исследований	Комментарии и вопросы
Бремя сепсиса	Оценка бремени невылеченного сепсиса в сообществах крайне важна для выявления пробелов в системе здравоохранения и улучшения результатов лечения
	Понимание процесса оказания медицинской помощи, в том числе того, как пациенты ориентируются в системе здравоохранения, а также выявление конкретных препятствий, характерных для различных условий, станут важными шагами
	Сбор данных о профилактике, диагностике, лечении и реабилитации при сепсисе в условиях ограниченных ресурсов является ключевым фактором для разработки целенаправленных мер
Быстрые диагностические тесты	Необходимо проводить экспресс-диагностику, чтобы быстрее назначать антибиотики. Существует несколько дорогостоящих современных систем, которые также следует протестировать на предмет экономической эффективности для системы здравоохранения
	Для точной интерпретации результатов радиоизотопных исследований требуется опыт, а для оценки их влияния на результаты лечения пациентов необходимы дальнейшие исследования
	Необходимо уточнить влияние синдромальной мультиплексной ПЦР, включающей не только предполагаемые, но и очень редкие патогены
	Необходимо разработать и протестировать экспресс-диагностику на основе геномного анализа возбудителей тяжелых инфекций
ТЛМ: использование программного обеспечения для быстрого ТЛМ и дозирования	Исследования по оптимизации интервенционных доз с использованием быстродействующего программного обеспечения для ТЛМ и дозирования, чтобы выяснить, можно ли улучшить результаты лечения пациентов и сократить расходы на здравоохранение

⁴ **Метод дробовика** (англ. *Shotgun sequencing*) — метод, используемый для секвенирования длинных участков ДНК. Суть метода состоит в получении случайной массивированной выборки клонированных фрагментов ДНК данного организма, на основе которых может быть восстановлена исходная последовательность ДНК (В.Г.)



Темы для будущих исследований	Комментарии и вопросы
	Чтобы преодолеть препятствия, связанные с оптимизацией дозировки противомикробных препаратов на основе ТЛМ, необходимо дополнительно изучить инновационные подходы, использующие данные медицинских карт в режиме реального времени и искусственный интеллект (ИИ), встроенный в программное обеспечение для дозирования. Кроме того, важно учитывать влияние оптимизации дозировки на возникновение УПП
Расширьте свои знания о взаимодействии патогенов с организмом хозяина и факторах вирулентности	Оценить широкий спектр клинических изолятов с точки зрения геномных, транскриптомных и метаболомных характеристик бактерий, которые позволяют прогнозировать эффективность противомикробной терапии
Расширьте свои знания о возможных побочных эффектах антибиотиков	Воздействие бактерицидных противомикробных препаратов приводит к митохондриальной токсичности, которая может способствовать развитию и сохранению дисфункции органов, а также иммунопараличу при сепсисе Оценить влияние антибиотиков широкого спектра действия на микробиоту кишечника с помощью новых метагеномных подходов
Применение моноактивной и дуоактивной антибиотикотерапии	Сравнение моноактивной противомикробной терапии с терапией двумя активными антибиотиками должно быть проведено в рамках крупного рандомизированного контролируемого исследования, посвященного высокоустойчивым грамотрицательным бактериям (<i>A. baumannii</i> , <i>S. maltophilia</i> и другим трудноизлечимым грамотрицательным бактериям)
Продолжительность антибактериальной терапии	Когда короткий курс антибиотикотерапии оказывается слишком коротким? Сравнение фиксированного короткого курса терапии с индивидуальной оценкой продолжительности терапии у пациентов с тяжелыми инфекциями Ранняя отмена антибиотиков в случае сепсиса с отрицательным результатом посева
Для выявления новых возбудителей тяжелых инфекций	Роль бактериофагов, препаратов, подавляющих вирулентность, и методов лечения, модулирующих микробиом

Исследования, устанавливающие взаимосвязь между воздействием антибиотиков и реакцией на них, показывают снижение смертности при оптимизации дозировки [83, 84, 140]. В настоящее время рекомендуется непрерывное введение бета-лактамов [84], в то время как более удобные продленные инфузии еще не доказали свою эффективность в сравнении с непрерывным введением. Однако даже при достижении



установленной цели фармакокинетики/фармакодинамики у части пациентов не наблюдается реакции на терапию или развивается резистентность во время лечения. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для оптимизации дозировки, особенно для особых групп пациентов, таких как пациенты в критическом состоянии. Мультиомные подходы, объединяющие транскриптомику, протеомику и метаболомику, могут улучшить понимание механизмов резистентности и помочь в подборе синергетических комбинаций антибиотиков [141]. Этот мультиомный подход уже успешно применяется для оптимизации синергетических комбинаций антибиотиков в клинических условиях [142].

Другое направление исследований связано со сложными взаимодействиями между бактериями и нашей иммунной системой в ответ на воздействие определенных штаммов бактерий. Кроме того, изучение взаимодействий между организмом-хозяином и патогеном может способствовать разработке персонализированных методов лечения сепсиса. Стратификация пациентов на основе иммунных транскриптомных профилей может помочь выявить тех, кому с наибольшей вероятностью помогут иммуномодулирующие методы лечения, и спрогнозировать риск летального исхода [143]. В нескольких исследованиях использовались данные о транскриптоме лейкоцитов крови для стратификации пациентов с септическим шоком в зависимости от их иммунных реакций [144].

Наконец, в настоящее время активно ведутся исследования в области поиска нетрадиционных методов лечения, таких как применение бактериофагов, препаратов, снижающих вирулентность, или средств, модулирующих микробиом [145]. Для реализации их потенциала потребуются совместные исследовательские платформы с участием различных заинтересованных сторон и глобальные решения. Ключевые области для исследований представлены в таблице 2. Мы хотели бы завершить этот раздел утверждением, что все мы видели пациентов, которые, несмотря на самое эффективное лечение, так и не пошли на поправку. Это может быть связано с подтипами сепсиса, которые требуют дальнейшего изучения [146].

Заключение

Неблагоприятные исходы, связанные с тяжелыми инфекциями и растущей устойчивостью к нескольким препаратам, подчеркивают острую необходимость в оптимизации антибиотикотерапии. Данные свидетельствуют о том, что правильное



применение антибиотиков может улучшить результаты лечения, а неправильное применение наносит вред.

Несмотря на значительный прогресс в области экспресс-диагностики, раннее назначение правильно подобранных и адекватно дозированных антибиотиков по-прежнему представляет собой непростую задачу. Эмпирическую терапию следует начинать незамедлительно только у пациентов с септическим шоком. В остальных случаях решение о лечении можно отложить до тщательного клинического обследования пациента и изучения результатов микробиологических исследований. При отрицательном результате посева и улучшении состояния пациента следует рассмотреть возможность досрочного прекращения лечения.

Приоритет следует отдавать препаратам узкого спектра действия в правильных дозировках. Оптимизация дозировки с помощью номограмм и терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) позволяет свести к минимуму токсичность. Продолжительность терапии должна быть как можно короче. Однако при тяжелой инфекции, когда невозможно контролировать источник или когда выздоровление не наступило, оптимальная продолжительность лечения должна подбираться индивидуально в зависимости от микроорганизмов, состояния пациента и его клинического статуса, опять же с учетом результатов междисциплинарных консультаций. Искусственный интеллект может помочь в будущем в назначении антибиотиков, но требуется тщательная проверка.

За рамками данного обзора, но не менее важным, является контроль за распространением устойчивых бактерий в обществе путем ограничения использования противомикробных препаратов в животноводстве, предотвращения попадания антибиотиков в окружающую среду и улучшения глобальной гигиены в рамках концепции «Единое здоровье». Наконец, мы должны помнить, что наиболее эффективным способом сохранить антибиотики для дальнейшего использования является профилактика инфекций и сочетание программ рационального использования антибиотиков с эффективной системой инфекционного контроля [147].

Луи Пастер: *«Вместо того чтобы пытаться убить микробы в ране, не разумнее ли вообще не допускать их попадания?»*



Таблица Е1: Рекомендуемые антибиотики для лечения тяжелых инфекций, вызванных полирезистентными или трудно поддающимися лечению бактериями в отделениях интенсивной терапии.

Препарат, предлагаемые дозы	Активность против бактерий с множественной резистентностью	Комментарии, доступность
<u>Аминогликозиды</u> Амикацин 25 30 мг/кг каждые 24 часа Гентамицин 5-7 мг/кг каждые 24 часа Тобрамицин 5-7 мг/кг каждые 24 часа	Вероятная активность в отношении резистентных (энтеробактерии, продуценты БЛРС, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>), включая DTR ГОБ (амикацин) Вероятно активен в отношении MRSA	Почти всегда в комбинированной терапии. Высокая ото и нефротоксичность. Обязателен мониторинг C _{min} . Плазомицин, активный в отношении МБЛ, DTR-РА, КРАБ более не доступен в коммерческой форме
<u>Полимиксины</u> Колистин 9 мл ЕД нагрузочная доза и 9 млн ЕД/день в 2–3 приема	Активен против всех ГОБ, за исключением <i>Proteus sp. u Serratia spp.</i> энтеробактерии, продуценты БЛРС, карбапенемазы, включая МБЛ КРАБ, MDR-РА	Нефротоксичность и нейротоксичность (периферическая и центральная). Один из основных антибиотиков для лечения DTR-ГОБ, если нет других вариантов.
<u>Бета-лактамы</u> Пиперациллин/Тазобактам 4,5 г каждые 6 часов продленная или непрерывная инфузия	энтеробактерии, продуценты БЛРС, как деэскалационная терапия	
Темоциллин 6 г/сут непрерывной инфузии	энтеробактерии, продуценты БЛРС, энтеробактерии, продуцирующие AmpC бета лактамазы как деэскалационная терапия, <i>Burkholderia cepacia</i>	Одобен только в отдельных странах Неактивен против анаэробов и <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .
Цефепим 2 г каждые 8 часов в течение 3 часов или непрерывная инфузия	Активен против энтеробактерий, продуцирующих AmpC бета лактамазы	
Цефтобипрол 500 мг каждые 8 часов	Активен против MRSA	Одобен для лечения внебольничной пневмонии (ВП) и госпитальной пневмонии (за исключением ВАП). Соблюдайте осторожность при наличии энтеробактерий, продуцентов БЛРС, и MDR-РА (только для мишеней). MRSA: высокая бактерицидная активность.



Цефтаролин 600 мг каждые 12 ч	Активен против MRSA. VISA	Одобен для лечения внебольничной пневмонии (ВП) и гепатоцеллюлярной пневмонии (за исключением ВАП). Активность в отношении грамотрицательных бактерий аналогична активности обычного цефалоспорины 3 поколения. MRSA: высокая бактерицидная активность.
Цефтазидим 2 г каждые 8 часов непрерывная инфузия	MDR- PA	
Цефтазидим/Авибактам; 2 г/0,5 г в течение 3 часов каждые 8 часов	энтеробактерии, продуценты БЛРС, продуценты AmpC бета лактамаз, продуценты карбапенемазы класса A (KPC), класса D (OXA-48), DTR-PA	Тяжелая интраабдоминальная инфекция, Госпитальная пневмония/ВАП, Инфекция мочевых путей Не активен в отношении МБЛ
Цефтолозан/Тазобактам 2 г/1г в течение 3 часов каждые 8 часов при тяжелых инфекциях	DTR-PA (при отсутствии карбапенемаз), энтеробактерии, продуценты БЛРС	Тяжелая интраабдоминальная инфекция, Госпитальная пневмония/ВАП
Цефепим/энментазобактам 2 г/0,5 г в течение 2 ч каждые 8 часов	энтеробактерии, продуценты БЛРС, продуценты AmpC бета лактамаз OXA-48	Одобрено FDA и ЕМА для лечения ИМП и ГП/ВАП. Несмотря на активность in vitro, клинических данных по лечению инфекций в отделении интенсивной терапии и инфекций, вызванных OXA-48, мало.
Азтреонам 2 г в течение 3 ч каждые 8 часов	МБЛЕ, МБЛ-РА	Внутренняя активность против МБЛ, но неактивен против БЛРС или ampC. Дозозависимое повышение уровня печеночных ферментов.
Азтреонам/Авибактам 2 г/0,67 г нагрузочная доза, затем 1,5 г/0,5 г в течение 3 ч каждые 6 часов	энтеробактерии, продуценты БЛРС, продуценты карбапенемазы класса A (KPC), класса D (OXA-48), <i>S maltophilia</i> , МБЛ-РА	Одобен FDA в сочетании с метронидазолом для пациентов старше 18 лет с тяжелой интраабдоминальной инфекцией. Одобрено ЕМА для пациентов с инфекциями с множественной лекарственной устойчивостью и ограниченными вариантами лечения.
Цефидерокол 2 г в течение 3 ч каждые 8 часов. CrCl > 120 мл/мин. 2 г в течение 3 ч каждые 6 часов.	энтеробактерии, продуценты БЛРС, продуценты AmpC бета лактамаз, продуценты карбапенемазы, включая МБЛ, МБЛ-РА, <i>S maltophilia</i> ,	Неактивен в отношении грамположительных бактерий и анаэробов. Высокая минимальная ингибирующая концентрация (МИК) в отношении энтеробактерий, продуцирующих NDM. Активность в отношении КРАВ требует подтверждения.



Имипенем-Циластатин 1 г/1 г каждые 8 или 6 часов.	энтеробактерии, продуценты БЛРС, продуценты AmpC бета лактамаз	Стабильность после разведения в течение 2 часов дискутабельна
Имипенем-циластатин/Релебактам 0,5 г/0,5 г/0,25 г каждые 6 часов.	Карбапенемазс класса А DTR-РА	
Меропенем 2 г в течение 3 ч каждые 8 часов	энтеробактерии, продуценты БЛРС, продуценты AmpC бета лактамаз	Может использоваться для непрерывной инфузии. Стабильность после разведения в течение 3 часов дискутабельна
Меропенем/Ваборбактам 2 г/2 г в течение 3 ч каждые 8 часов	Карбапенемазы класса А (особенно при мутации D179Y)	Одобрено для лечения острых инфекций мочевыводящих путей, интраабдоминальной инфекции ГП/ВАП и инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными микроорганизмами, у пациентов с ограниченными возможностями лечения.
Сульбактам следует вводить 9 г/сут (например, 6 г/3 г ампициллина/сульбактама каждые 3 часов). Длительная (4 часа) или непрерывная инфузия.	КРАВ	
Сульбактам/Дурлобактам 1 г/1г течение 3 ч каждые 4 часа	КРАВ	Одобен FDA при ГП/ВАП, вызванной КРАВ
<u>Фторхинолоны</u> Левифлоксацин 500-750 каждые 2 часа	<i>S maltophilia</i>	Хорошее проникновение в ткани
Ципрофлоксацин 400 мг каждые 8 часов	<i>S maltophilia</i>	Хорошее проникновение в ткани
<u>Циклины</u> Тигециклин 200 мг нагрузочная доза, затем 100 мг каждые 12 часов	энтеробактерии, продуценты БЛРС. MRSA. VRE, энтеробактерии, продуценты карбапенемаз, КРАВ	Бактериостатик, хорошее проникновение в ткани



Эравациклин 1 мг/кг каждые 12 часов	энтеробактерии, продуценты БЛРС. MRSA. VRE, энтеробактерии, продуценты карбапенемаз, КРАВ	Бактериостатик, хорошее проникновение в ткани
Фосфомицин 4-8 г внутривенно каждые 8 часов	ГОВ, включая энтеробактерий, продуцентов БЛРС, энтеробактерии, продуцентов карбапенемаз, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> и MRSA, если есть чувствительность	Хорошее проникновение в ткани, ограниченные данные о безопасности при дозе более 16 г/сут. Частое возникновение резистентности во время терапии, только комбинированная терапия.
Ко-тримоксазол 10-15 мг/кг/сут каждые 8 часов	энтеробактерии, продуценты БЛРС, MRSA деэскалация, если есть чувствительность, <i>S maltophilia</i>	Хорошее проникновение в ткани
Гликопептиды Ванкомицин 25-35 мг/кг нагрузочная доза, затем 35 мг/кг/сут непрерывно или 15-20 мг/кг каждые 12 часов	MRSA. VRE	
Даптомицин 10 мг/кг/сут внутривенно каждые 24 часа	MRSA VRE	Бактерицидный, не активен при пневмонии
Оксазолидинон Линезолид 600 мг каждые 2 часа	MRSA	Низкая бактерицидная активность, хорошее проникновение в ткани. ГП/ВАП

DTR -difficult to treat – бактерии с множественной антимикробной резистентностью, в том числе из-за продукции металло-β-лактамаз, **MBL** - металло-β-лактамазы, **NDM** - Нью Дели металло-β-лактамазы, **MRSA** - метициллинрезистентные золотистые стафилококки, **РА** -

Pseudomonas aeruginosa, **VRE** – ванкомицинрезистентные энтерококки, БЛРС - β-лактамазы расширенного спектра, **ВАП** – вентилятор-ассоциированная пневмония **ГОВ** – грамотрицательные бактерии, **ГП** – госпитальная пневмония, **КРАВ** - карбапенем-резистентный *Acinetobacter baumannii*, **МБЛ** - металло-β-лактамазы

• **Примечание:** цефтазидим-авибактам, меропенем-ваборбактам, имипенем-циластатин-релебактам, цефтолозан-тазобактам и цефидерокол предпочтительно резервировать для лечения инфекций, вызванных микроорганизмами, проявляющими резистентность к карбапенемам.

• Рекомендуемые дозы указаны в контексте «нормальной функции почек» и отсутствия повышенного почечного клиренса.



Список литературы

1. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kisseon N, Finfer S, Fleischmann-Struzek C, Machado FR, Reinhart KK, Rowan K, Seymour CW, Watson RS, West TE, Marinho F, Hay SI, Lozano R, Lopez AD, Angus DC, Murray CJL, Naghavi M (2020) Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 395:200–211
2. Tabah A, Buetti N, Staiquly Q, Ruckly S, Akova M, Aslan AT, Leone M, Conway Morris A, Bassetti M, Arvaniti K, Lipman J, Ferrer R, Qiu H, Paiva JA, Pova P, De Bus L, De Waele J, Zand F, Gurjar M, Alsisi A, Abidi K, Bracht H, Hayashi Y, Jeon K, Elhadi M, Barbier F, Timsit JF, Eurobact-2 Study Group EEE, the ON (2023) Epidemiology and outcomes of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care unit patients: the EUROBACT-2 international cohort study. *Intensive Care Med* 49:178–190
3. Barbier F, Buetti N, Dupuis C, Schwebel C, Azoulay E, Argaud L, Cohen Y, Hong Tuan Ha V, Gainnier M, Siami S, Forel JM, Adrie C, de Montmollin E, Reignier J, Ruckly S, Zahar JR, Timsit JF, OutcomeRea Study G (2025) Prognostic impact of early appropriate antimicrobial therapy in critically ill patients with nosocomial pneumonia due to gram-negative pathogens: a multicenter cohort study. *Crit Care Med* 53:e1066–e1079
4. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, Finfer S, Pelosi P, Brazzi L, Aditjaningsih D, Timsit JF, Du B, Wittebole X, Maca J, Kannan S, Gorordo-Delsol LA, De Waele JJ, Mehta Y, Bonten MJM, Khanna AK, Kollef M, Human M, Angus DC, Investigators EI (2020) Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. *JAMA* 323:1478–1487
5. Li A, Ling L, Qin H, Arabi YM, Myatra SN, Egi M, Kim JH, Mat Nor MB, Son DN, Fang WF, Wahyuprajitno B, Hashmi M, Faruq MO, Patjanasoonorn B, Al Bahrani MJ, Shrestha BR, Shrestha U, Nafees KMK, Sann KK, Palo JEM, Mendsaikhana N, Konkayev A, Detleuxay K, Chan YH, Du B, Divatia JV, Koh Y, Gomersall CD, Phua J (2022) Epidemiology, management, and outcomes of sepsis in ICUs among countries of differing national wealth across Asia. *Am J Respir Crit Care Med* 206:1107–1116
6. Umemura Y, Ogura H, Takuma K, Fujishima S, Abe T, Kushimoto S, Hifumi T, Hagiwara A, Shiraishi A, Otomo Y, Saitoh D, Mayumi T, Yamakawa K, Shiino Y, Nakada TA, Tarui T, Okamoto K, Kotani J, Sakamoto Y, Sasaki J, Shiraishi SI, Tsuruta R, Masuno T, Takeyama N, Yamashita N, Ikeda H, Ueyama M, Gando S, Japanese Association for Acute Medicine Focused Outcomes Research in Emergency Care in Acute Respiratory Distress Syndrome S, Trauma Study G (2021) Current spectrum of causative pathogens in sepsis: a prospective nationwide cohort study in Japan. *Int J Infect Dis* 103:343–351
7. Browne AJ, Chipeta MG, Haines-Woodhouse G, Kumaran EPA, Hamadani BHK, Zarea S, Henry NJ, Deshpande A, Reiner RC Jr, Day NPJ, Lopez AD, Dunachie S, Moore CE, Stergachis A, Hay SI, Dolecek C (2021) Global antibiotic consumption and usage in humans, 2000–18: a spatial modelling study. *Lancet Planet Health* 5:e893–e904



8. Blot S, Antonelli M, Arvaniti K, Blot K, Creagh-Brown B, de Lange D, De Waele J, Deschepper M, Dikmen Y, Dimopoulos G, Eckmann C, Francois G, Girardis M, Koulenti D, Labeau S, Lipman J, Lipovestky F, Maseda E, Montravers P, Mikstacki A, Paiva JA, Pereyra C, Rello J, Timsit JF, Vogelaers D, Abdominal Sepsis Study group on behalf of the Trials Group of the European Society of Intensive Care M (2019) Epidemiology of intra-abdominal infection and sepsis in critically ill patients: “AbSeS”, a multinational observational cohort study and ESICM Trials Group Project. *Intensive Care Med* 45:1703–1717
9. Gouel-Cheron A, Swihart BJ, Warner S, Mathew L, Strich JR, Mancera A, Follmann D, Kadri SS (2022) Epidemiology of ICU-onset bloodstream infection: prevalence, pathogens, and risk factors among 150,948 ICU patients at 85 U.S. Hospitals *Crit Care Med* 50:1725–1736
10. Perez-Crespo PMM, Lanz-Garcia JF, Bravo-Ferrer J, Canton-Bulnes ML, Sousa Dominguez A, Goikoetxea Aguirre J, Reguera-Iglesias JM, Leon Jimenez E, Arminanzas Castillo C, Mantecon Vallejo MA, Marrodan Ciordia T, Fernandez Suarez J, Boix-Palop L, Cuquet Pedragosa J, Jover Saenz A, Sevilla Blanco J, Galan-Sanchez F, Natera Kindelan C, Del Arco Jimenez A, Bahamonde-Carrasco A, Smithson Amat A, Vinuesa Garcia D, Herrero Rodriguez C, Reche Molina IM, Perez Camacho I, Sanchez-Porto A, Guzman Garcia M, Becerril Carral B, Merino de Lucas E, Lopez-Hernandez I, Rodriguez-Bano J, Lopez-Cortes LE (2021) Revisiting the epidemiology of bloodstream infections and healthcare-associated episodes: results from a multicentre prospective cohort in Spain (PRO-BAC Study). *Int J Antimicrob Agents* 58:106352
11. Valles J, Alvarez-Lerma F, Palomar M, Blanco A, Escoreca A, Armestar F, Sirvent JM, Balasini C, Zaragoza R, Marin M, Study Group of Infectious Diseases of the Spanish Society of Critical Care M (2011) Health-care-associated bloodstream infections at
12. See I, Mu Y, Albrecht V, Karlsson M, Dumyati G, Hardy DJ, Koeck M, Lynfield R, Nadle J, Ray SM, Schaffner W, Kallen AJ (2020) Trends in incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections differ by strain type and healthcare exposure, United States, 2005–2013. *Clin Infect Dis* 70:19–25
13. Sati H, Carrara E, Savoldi A, Hansen P, Garlasco J, Campagnaro E, Boccia S, Castillo-Polo JA, Magrini E, Garcia-Vello P, Wool E, Gigante V, Duffy E, Cassini A, Huttner B, Pardo PR, Naghavi M, Mirzayev F, Zignol M, Cameron A, Tacconelli E, Group WHOBPPLA, (2025) The WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024: a prioritisation study to guide research, development, and public health strategies against antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(25\)00118-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(25)00118-5).
14. Rahbe E, Watier L, Guillemot D, Glaser P, Opatowski L (2023) Determinants of worldwide antibiotic resistance dynamics across drug-bacterium pairs: a multivariable spatial-temporal analysis using ATLAS. *Lancet Planet Health* 7:e547–e557
15. Baguiya A, Bonet M, Brizuela V, Cuesta C, Knight M, Lumbiganon P, Abalos E, Kouanda S, Group WHOGMSSR (2024) Infection-related severe maternal outcomes and case fatality rates in 43 low and middle-income countries across the WHO regions: results from the Global Maternal Sepsis Study (GLOSS). *PLOS Glob Public Health* 4:e0003109



16. Dong R, Liu W, Weng L, Yin P, Peng J, Chen Y, Li S, Wang C, Jiang W, Hu X, Du B, Zhou M, China Critical Care Clinical Trials G (2023) Temporal trends of sepsis-related mortality in China, 2006–2020: a population-based study. *Ann Intensive Care* 13:71
17. Dondorp AM, Hoang MNT, Mer M, Sepsis in Resource-Limited Settings-Expert Consensus Recommendations Group of the European Society of Intensive Care M, the Mahidol-Oxford Research Unit in Bangkok T (2017) Recommendations for the management of severe malaria and severe dengue in resource-limited settings. *Intensive Care Med* 43:1683–1685
18. Ma X, Vervoort D (2020) Critical care capacity during the COVID-19 pandemic: global availability of intensive care beds. *J Crit Care* 58:96–97
19. Jacob ST, Pavlinac PB, Nakiyingi L, Banura P, Baeten JM, Morgan K, Magaret A, Manabe Y, Reynolds SJ, Liles WC, Wald A, Joloba ML, Mayanja-Kizza H, Scheld WM (2013) Mycobacterium tuberculosis bacteremia in a cohort of hiv-infected patients hospitalized with severe sepsis in uganda-high frequency, low clinical suspicion [corrected] and derivation of a clinical prediction score. *PLoS ONE* 8:e70305
20. Ouma PO, Maina J, Thurania PN, Macharia PM, Alegana VA, English M, Okiro EA, Snow RW (2018) Access to emergency hospital care provided by the public sector in sub-Saharan Africa in 2015: a geocoded inventory and spatial analysis. *Lancet Glob Health* 6:e342–e350
21. Hossain I, Hill P, Bottomley C, Jasseh M, Bojang K, Kaira M, Sankareh A, Sarwar G, Greenwood B, Howie S, Mackenzie G (2021) Healthcare seeking and access to care for pneumonia, sepsis, meningitis, and malaria in rural Gambia. *Am J Trop Med Hyg* 106:446–453
22. Herdman MT, Maude RJ, Chowdhury MS, Kingston HW, Jeeyapant A, Samad R, Karim R, Dondorp AM, Hossain MA (2016) The relationship between poverty and healthcare seeking among patients hospitalized with acute febrile illnesses in Chittagong. *Bangladesh PLoS One* 11:e0152965
23. Machado FR, Cavalcanti AB, Braga MA, Tallo FS, Bossa A, Souza JL, Ferreira JF, Pizzol FD, Monteiro MB, Angus DC, Lisboa T, Azevedo LCP, Spread Ed Investigators tILAdSN (2023) Sepsis in Brazilian emergency departments: a prospective multicenter observational study. *Intern Emerg Med* 18:409–421
24. African Critical Illness Outcomes Study I (2025) The African Critical Illness Outcomes Study (ACIOS): a point prevalence study of critical illness in 22 nations in Africa. *Lancet* 405:715–724
25. da Silva Ramos FJ, Freitas FGR, Machado FR (2024) Boarding in the emergency department: challenges and mitigation strategies. *Curr Opin Crit Care* 30:239–245
26. Thwaites CL, Lundeg G, Dondorp AM, Sepsis in resource-limited settings-expert consensus recommendations group of the European Society of Intensive Care M, the Mahidol-Oxford Research Unit in Bangkok T (2016) Recommendations for infection management in patients with sepsis and septic shock in resource-limited settings. *Intensive Care Med* 42:2040–2042
27. Cornistein W, Balasini C, Nuccetelli Y, Rodriguez VM, Cudmani N, Roca MV, Sadino G, Brizuela M, Fernandez A, Gonzalez S, Aguila D, Macchi A, Staneloni MI, Estenssoro E, Prevar Study G (2025)



Prevalence and mortality associated with multidrug-resistant infections in adult intensive care units in Argentina (PREV-AR). *Antimicrob Agents Chemother* 69:e0142624

28. Allel K, Stone J, Undurraga EA, Day L, Moore CE, Lin L, Furuya-Kanamori L, Yakob L (2023) The impact of inpatient bloodstream infections caused by antibiotic-resistant bacteria in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 20:e1004199
29. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, McIntyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, Simpson S, Wiersinga WJ, Alshamsi F, Angus DC, Arabi Y, Azevedo L, Beale R, Beilman G, Belley-Cote E, Burry L, Cecconi M, Centofanti J, Coz Yataco A, De Waele J, Dellinger RP, Doi K, Du B, Estenssoro E, Ferrer R, Gomersall C, Hodgson C, Moller MH, Iwashyna T, Jacob S, Kleinpell R, Klompas M, Koh Y, Kumar A, Kwizera A, Lobo S, Masur H, McGloughlin S, Mehta S, Mehta Y, Mer M, Nunnally M, Oczkowski S, Osborn T, Papathanassoglou E, Perner A, Puskarich M, Roberts J, Schweickert W, Seckel M, Sevransky J, Sprung CL, Welte T, Zimmerman J, Levy M (2021) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 47:1181–1247
30. De Waele JJ, Boelens J, Leroux-Roels I (2020) Multidrug-resistant bacteria in ICU: fact or myth. *Curr Opin Anaesthesiol* 33:156–161
31. Rhee C, Kadri SS, Danner RL, Suffredini AF, Massaro AF, Kitch BT, Lee G, Klompas M (2016) Diagnosing sepsis is subjective and highly variable: a survey of intensivists using case vignettes. *Crit Care* 20:89
32. Pova P, Coelho L, Dal-Pizzol F, Ferrer R, Huttner A, Conway Morris A, Nobre V, Ramirez P, Rouze A, Salluh J, Singer M, Sweeney DA, Torres A, Waterer G, Kalil AC (2023) How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians. *Intensive Care Med* 49:142–153
33. Timsit JF, Bassetti M, Cremer O, Daikos G, de Waele J, Kallil A, Kipnis E, Kollef M, Laupland K, Paiva JA, Rodriguez-Bano J, Ruppe E, Salluh J, Taccone FS, Weiss E, Barbier F (2019) Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intensive Care Med* 45:172–189
34. De Bus L, Arvaniti K, Sjoval F (2024) Empirical antimicrobials in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 50:1338–1341
35. Timsit JF, Baleine J, Bernard L, Calvino-Gunther S, Darmon M, Dellamonica J, Desruennes E, Leone M, Lepape A, Leroy O, Lucet JC, Merchaoui Z, Mimoz O, Misset B, Parienti JJ, Quenot JP, Roch A, Schmidt M, Slama M, Souweine B, Zahar JR, Zingg W, Bodet-Contentin L, Maxime V (2020) Expert consensus-based clinical practice guidelines management of intravascular catheters in the intensive care unit. *Ann Intensive Care* 10:118
36. Buetti N, Zahar JR, Adda M, Ruckly S, Bruel C, Schwebel C, Darmon M, Adrie C, Cohen Y, Siami S, Laurent V, Souweine B, Timsit JF, Network O (2024) Treatment of positive catheter tip culture without bloodstream infections in critically ill patients. A case-cohort study from the OUTCOMEREA network. *Intensive Care Med* 50:1108–1118
37. Denny KJ, De Waele J, Laupland KB, Harris PNA, Lipman J (2020) When not to start antibiotics: avoiding antibiotic overuse in the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 26:35–40



38. Hranjec T, Rosenberger LH, Swenson B, Metzger R, Flohr TR, Politano AD, Riccio LM, Popovsky KA, Sawyer RG (2012) Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 12:774–780
39. Martin M, Forveille S, Lascarrou JB, Seguin A, Canet E, Lemarie J, Agbakou M, Desmedt L, Blonz G, Zambon O, Corvec S, Le Thuaut A, Reignier J (2024) Immediate vs culture-initiated antibiotic therapy in suspected non-severe ventilator-associated pneumonia: a before-after study (DELAVAP). *Ann Intensive Care* 14:33
40. Zhou H, Buetti N, Perez-Galera S, Bravo-Ferrer J, Gutierrez-Gutierrez B, Paniagua-Garcia M, Feifel J, Sauser J, Kostyanov T, Canton R, Tan LK, Basoulis D, Pintado V, Roilides E, Dragovac G, Torre-Cisneros J, Medic D, Akova M, Goossens H, Bonten M, Harbarth S, Rodriguez-Bano J, De Kraker MEA, team C-Ep (2024) Risk factors for bloodstream infections due to carbapenem-resistant Enterobacterales: a nested case-control-control study. *J Antimicrob Chemother* 79:2132–2141
41. Falcone M, Tiseo G, Galfo V, Giordano C, Leonildi A, Marciano E, De Simone P, Biancofiore G, Boggi U, Barnini S, Menichetti F, Italian Group of Antimicrobial S (2022) Bloodstream infections in patients with rectal colonization by *Klebsiella pneumoniae* producing different type of carbapenemases: a prospective, cohort study (CHIMERA study). *Clin Microbiol Infect* 28:298 e291–298 e297
42. Hraiech S, Pauly V, Orleans V, Auquier P, Boyer L, Papazian L, Azoulay E (2022) Undocumented migrants in French intensive care units in 2011–2018: retrospective nationwide study. *Intensive Care Med* 48:290–299
43. Hraiech S, Pauly V, Orleans V, Auquier P, Azoulay E, Roch A, Boyer L, Papazian L (2023) COVID-19 among undocumented migrants admitted to French intensive care units during the 2020–2021 period: a retrospective nationwide study. *Ann Intensive Care* 13:99
44. Zanotti P, Odolini S, Tomasoni LR, Grecchi C, Caligaris S, Gulletta M, Matteelli A, Cappa V, Castelli F, (2018) Imported malaria in northern Italy: epidemiology and clinical features observed over 18 years in the Teaching Hospital of Brescia. *J Travel Med.* <https://doi.org/10.1093/jtm/tax081>
45. Grobusch MP, Weld L, Goorhuis A, Hamer DH, Schunk M, Jordan S, Mockenhaupt FP, Chappuis F, Asgeirsson H, Caumes E, Jensenius M, van Genderen PJJ, Castelli F, Lopez-Velez R, Field V, Bottieau E, Molina I, Rapp C, Menendez MD, Gkrania-Klotsas E, Larsen CS, Malvy D, Lalloo D, Gobbi F, Florescu SA, Gautret P, Schlagenhauf P (2021) Travel-related infections presenting in Europe: a 20-year analysis of EuroTravNet surveillance data. *Lancet Reg Health Eur* 1:100001
46. Bottieau E, Clerinx J, Schrooten W, Van den Enden E, Wouters R, Van Esbroeck M, Vervoort T, Demey H, Colebunders R, Van Gompel A, Van den Ende J (2006) Etiology and outcome of fever after a stay in the tropics. *Arch Intern Med* 166:1642–1648
47. Karnad DR, Richards GA, Silva GS, Amin P, Council of the World Federation of Societies of I, Critical Care M (2018) Tropical diseases in the ICU: a syndromic approach to diagnosis and treatment. *J Crit Care* 46:119–126



48. Herten PJ, Vlieghe E, Bottieau E, Florence E, Jorens PG (2022) The emergence of travel-related infections in critical care units. *J Transl Int Med* 10:328–339
49. Rajapakse S, Fernando N, Dreyfus A, Smith C, Rodrigo C (2025) Leptospirosis. *Nat Rev Dis Primers* 11:32
50. Martinson ML, Lapham J (2024) Prevalence of immunosuppression among US adults. *JAMA* 331:880–882
51. Nates JL, Pene F, Darmon M, Mokart D, Castro P, David S, Pova P, Russell L, Nielsen ND, Gorecki GP, Gradel KO, Azoulay E, Bauer PR, Nine II (2024) Septic shock in the immunocompromised cancer patient: a narrative review. *Crit Care* 28:285
52. onnelly JP, Locke JE, MacLennan PA, McGwin G Jr, Mannon RB, Safford MM, Baddley JW, Muntner P, Wang HE (2016) Inpatient mortality among solid organ transplant recipients hospitalized for sepsis and severe sepsis. *Clin Infect Dis* 63:186–194
53. Azoulay E, Russell L, Van de Louw A, Metaxa V, Bauer P, Pova P, Montero JG, Loeches IM, Mehta S, Puxty K, Schellongowski P, Rello J, Mokart D, Lemiale V, Mirouse A, Nine-i I (2020) Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. *Intensive Care Med* 46:298–314
54. Di Pasquale MF, Sotgiu G, Gramegna A, Radovanovic D, Terraneo S, Reyes LF, Rupp J, Gonzalez Del Castillo J, Blasi F, Aliberti S, Restrepo MI, Investigators G (2019) Prevalence and etiology of community-acquired pneumonia in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 68:1482–1493
55. Kreitmann L, Helms J, Martin-Loeches I, Salluh J, Poulakou G, Pene F, Nseir S (2024) ICU-acquired infections in immunocompromised patients. *Intensive Care Med* 50:332–349
56. Ripa M, Rodriguez-Nunez O, Cardozo C, Naharro-Abellan A, Almela M, Marco F, Morata L, De La Calle C, Del Rio A, Garcia-Vidal C, Ortega MDM, Guerrero-Leon MLA, Feher C, Torres B, Puerta-Alcalde P, Mensa J, Soriano A, Martinez JA (2017) Influence of empirical double-active combination antimicrobial therapy compared with active monotherapy on mortality in patients with septic shock: a propensity score-adjusted and matched analysis. *J Antimicrob Chemother* 72:3443–3452
57. Fabre V, Amoah J, Cosgrove SE, Tamma PD (2019) Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: how long is long enough? *Clin Infect Dis* 69:2011–2014
58. Rodriguez-Sanchez B, Cercenado E, Coste AT, Greub G (2019) Review of the impact of MALDI-TOF MS in public health and hospital hygiene, 2018. *Euro Surveill* 24:1800193
59. Peri AM, Stewart A, Hume A, Irwin A, Harris PNA (2021) New microbiological techniques for the diagnosis of bacterial infections and sepsis in ICU including point of care. *Curr Infect Dis Rep* 23:12
60. Banerjee R, Teng CB, Cunningham SA, Ihde SM, Steckelberg JM, Moriarty JP, Shah ND, Mandrekar JN, Patel R (2015) Randomized trial of rapid multiplex polymerase chain reaction-based blood culture identification and susceptibility testing. *Clin Infect Dis* 61:1071–1080
61. Timbrook TT, Morton JB, McConeghy KW, Caffrey AR, Mylonakis E, LaPlante KL (2017) The effect of molecular rapid diagnostic testing on clinical outcomes in bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 64:15–23



62. Satlin MJ, Chen L, Gomez-Simmonds A, Marino J, Weston G, Bhowmick T, Seo SK, Sperber SJ, Kim AC, Eilertson B, Derti S, Jenkins SG, Levi MH, Weinstein MP, Tang YW, Hong T, Juretschko S, Hoffman KL, Walsh TJ, Westblade LF, Uhlemann AC, Kreiswirth BN (2022) Impact of a rapid molecular test for *klebsiella pneumoniae* carbapenemase and ceftazidime-avibactam use on outcomes after bacteremia caused by carbapenem-resistant enterobacterales. *Clin Infect Dis* 75:2066–2075
63. Peri AM, Chatfield MD, Ling W, Furuya-Kanamori L, Harris PNA, Paterson DL (2024) Rapid diagnostic tests and antimicrobial stewardship programs for the management of bloodstream infection: what is their relative contribution to improving clinical outcomes? A systematic review and network meta-analysis. *Clin Infect Dis* 79:502–515
64. Enne VI, Stirling S, Barber JA, High J, Russell C, Brealey D, Dhesi Z, Colles A, Singh S, Parker R, Peters M, Cherian BP, Riley P, Dryden M, Simpson R, Patel N, Cassidy J, Martin D, Welters ID, Page V, Kandil H, Tudud E, Turner D, Horne R, O’Grady J, Swart AM, Livermore DM, Gant V, Group IWS, Committees (2025) INHALE WP3, a multicentre, open-label, pragmatic randomised controlled trial assessing the impact of rapid, ICU-based, syndromic PCR, versus standard-of-care on antibiotic stewardship and clinical outcomes in hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 51:272–286
65. Voiriot G, Argaud L, Cohen Y et al (2025) Combined use of a multiplex PCR and serum procalcitonin to reduce antibiotic exposure in critically ill patients with community-acquired pneumonia: the MULTI-CAP randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 51:1417–1430. <https://doi.org/10.1007/s00134-025-08026-5>
66. Aissaoui Y, Derkaoui A, Hachimi A, Bouchama A, Dendane T, Doumiri M, ElAidaoui K, Ziadi A, Essafti M, Oualili L, Khaddouri M, Mroune O, Oudrhiri Safiani M, Khallouki M, Berdai A, Boukatta B, El Adib AR, Madani N, Soraa N, Belhadj A, Kohen JE, Abouqal R (2025) Diagnostic performance and impact on antimicrobial treatment of a multiplex polymerase chain reaction in critically ill patients with pneumonia: a multicenter observational study (the MORICUP-PCR study: morocco ICU pneumonia-PCR study). *Crit Care Explor* 7:e1220
67. Conway Morris A, Bos LDJ, Nseir S (2022) Molecular diagnostics in severe pneumonia: a new dawn or false promise? *Intensive Care Med* 48:740–742
68. Vazquez-Guillamet C, Scolari M, Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Kollef M (2014) Using the number needed to treat to assess appropriate antimicrobial therapy as a determinant of outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 42:2342–2349
69. Zasowski EJ, Bassetti M, Blasi F, Goossens H, Rello J, Sotgiu G, Tavošchi L, Arber MR, McCool R, Patterson JV, Longshaw CM, Lopes S, Manissero D, Nguyen ST, Tone K, Aliberti S (2020) A systematic review of the effect of delayed appropriate antibiotic treatment on the outcomes of patients with severe bacterial infections. *Chest* 158:929–938
70. Loiodice A, Bailly S, Ruckly S, Buetti N, Barbier F, Staiquly Q, Tabah A, Timsit JF, Eurobact-2 Study Group tESoICMtESoCMtIDSGfIiCIP, the ON (2024) Effect of adequacy of empirical antibiotic therapy for hospital-acquired bloodstream infections on intensive care unit patient prognosis: a causal inference approach using data from the Eurobact2 study. *Clin Microbiol Infect* 30:1559–1568



71. Webb BJ, Sorensen J, Jephson A, Mecham I, Dean NC (2019) Broad-spectrum antibiotic use and poor outcomes in community-onset pneumonia: a cohort study. *Eur Respir J* 54:1900057
72. Chanderraj R, Baker JM, Kay SG, Brown CA, Hinkle KJ, Fergle DJ, McDonald RA, Falkowski NR, Metcalf JD, Kaye KS, Woods RJ, Prescott HC, Sjoding MW, Dickson RP, (2023) In critically ill patients, anti-anaerobic antibiotics increase risk of adverse clinical outcomes. *Eur Respir J* 61(2):2200910. <https://doi.org/10.1183/13993003.00910-2022>
73. Rhee C, Kadri SS, Dekker JP, Danner RL, Chen HC, Fram D, Zhang F, Wang R, Klompas M, Program CDCPE (2020) Prevalence of antibiotic-resistant pathogens in culture-proven sepsis and outcomes associated with inadequate and broad-spectrum empiric antibiotic use. *JAMA Netw Open* 3:e202899
74. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, Lefrant JY, Albanese J, Jaber S, Lepape A, Constantin JM, Papazian L, Bruder N, Allaouchiche B, Bezulier K, Antonini F, Textoris J, Martin C, Investigators AN (2014) De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med* 40:1399–1408
75. Lopez-Cortes LE, Delgado-Valverde M, Moreno-Mellado E, Goikoetxea Aguirre J, Guio Carrion L, Blanco Vidal MJ, Lopez Soria LM, Perez-Rodriguez MT, Martinez Lamas L, Revillas FADL, Arminanzas C, Ruiz de Alegria-Puig C, Jimenez Aguilar P, Martinez-Rubio MDC, Saez-Bejar C, Cuevas CDL, Martin-Aspas A, Galan F, Yuste JR, Leiva-Leon J, Bou G, Capon Gonzalez P, Boix-Palop L, Xercavins-Valls M, Goenaga-Sanchez MA, Anza DV, Caston JJ, Rufian MR, Merino E, Rodriguez JC, Loeches B, Cuervo G, Guerra Laso JM, Plata A, Perez Cortes S, Lopez Mato P, Sierra Monzon JL, Rosso-Fernandez C, Bravo-Ferrer JM, Retamar-Gentil P, Rodriguez-Bano J, Group SS (2024) Efficacy and safety of a structured de-escalation from antipseudomonal beta-lactams in bloodstream infections due to Enterobacterales (SIMPLIFY): an open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 24:375–385
76. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA (2024) Infectious diseases society of America 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections. *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae403>
77. Kaye KS, Marchaim D, Thamlikitkul V, Carmeli Y, Chiu CH, Daikos G, Dhar S, Durante-Mangoni E, Gikas A, Kotanidou A, Paul M, Roilides E, Rybak M, Samarkos M, Sims M, Tancheva D, Tsiodras S, Kett D, Patel G, Calfee D, Leibovici L, Power L, Munoz-Price S, Stevenson K, Susick L, Latack K, Daniel J, Chiou C, Divine GW, Ghazyaran V, Pogue JM (2023) Colistin monotherapy versus combination therapy for carbapenem-resistant organisms. *NEJM Evid* 2(1). <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200131>
78. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, Yahav D, Carmeli Y, Benattar YD, Skiada A, Andini R, Eliakim-Raz N, Nutman A, Zusman O, Antoniadou A, Pafundi PC, Adler A, Dickstein Y, Pavleas I, Zampino R, Daitch V, Bitterman R, Zayyad H, Koppel F, Levi I, Babich T, Friberg LE, Mouton JW, Theuretzbacher U, Leibovici L (2018) Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 18:391–400



79. Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Hope WW, Roberts JA (2015) Applying pharmacokinetic/pharmacodynamic principles in critically ill patients: optimizing efficacy and reducing resistance development. *Semin Respir Crit Care Med* 36:136–153
80. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, Hope WW, Farkas A, Neely MN, Schentag JJ, Drusano G, Frey OR, Theuretzbacher U, Kuti JL, International Society of Anti-Infective P, the P, Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical M, Infectious D (2014) Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* 14:498–509
81. Roberts JA, Kumar A, Lipman J (2017) Right Dose, Right Now: Customized Drug Dosing in the Critically Ill. *Crit Care Med* 45:331–336
82. Udy AA, Roberts JA, Lipman J (2011) Implications of augmented renal clearance in critically ill patients. *Nat Rev Nephrol* 7:539–543
83. Abdul-Aziz MH, Hammond NE, Brett SJ, Cotta MO, De Waele JJ, Devaux A, Di Tanna GL, Dulhunty JM, Elkady H, Eriksson L, Hasan MS, Khan AB, Lipman J, Liu X, Monti G, Myburgh J, Novy E, Omar S, Rajbhandari D, Roger C, Sjovalld F, Zaghi I, Zangrillo A, Delaney A, Roberts JA (2024) Prolonged vs intermittent infusions of beta-lactam antibiotics in adults with sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 332:638–648
84. Dulhunty JM, Brett SJ, De Waele JJ, Rajbhandari D, Billot L, Cotta MO, Davis JS, Finfer S, Hammond NE, Knowles S, Liu X, McGuinness S, Mysore J, Paterson DL, Peake S, Rhodes A, Roberts JA, Roger C, Shirwadkar C, Starr T, Taylor C, Myburgh JA, Lipman J, Investigators BIS (2024) Continuous vs intermittent beta-lactam antibiotic infusions in critically ill patients with sepsis: the BLING III randomized clinical trial. *JAMA* 332:629–637
85. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, Samonis G, Falagas ME (2018) Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal beta-lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis* 18:108–120
86. Yixuan I, Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Sime FB, (2025) Continuous or extended versus intermittent infusions of beta-lactam antibiotics in ICU patients with pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Antimicrob Agents Chemother*: in press
87. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, Neely MN, Paiva JA, Pea F, Sjovalld F, Timsit JF, Udy AA, Wicha SG, Zeitlinger M, De Waele JJ, Roberts JA, Infection Section of European Society of Intensive Care M, Pharmacokinetic/pharmacodynamic, Critically Ill Patient Study Groups of European Society of Clinical M, Infectious D, Infectious Diseases Group of International Association of Therapeutic Drug M, Clinical T, Infections in the ICU, Sepsis Working Group of International Society of Antimicrobial C (2020) Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper(). *Intensive Care Med* 46:1127–1153
88. Leguelinel-Blache G, Nguyen TL, Louart B, Poujol H, Lavigne JP, Roberts JA, Muller L, Kinowski JM, Roger C, Lefrant JY (2018) Impact of quality bundle enforcement by a critical care pharmacist on patient outcome and costs. *Crit Care Med* 46:199–207



89. Buetti N, Tabah A, Setti N, Ruckly S, Barbier F, Akova M, Aslan AT, Leone M, Bassetti M, Morris AC, Arvaniti K, Paiva JA, Ferrer R, Qiu H, Montrucchio G, Cortegiani A, Kayaaslan B, De Bus L, De Waele JJ, Timsit JF, Eurobact-2 Study Group tESoICMtESoCMtIDSGfIiCIP, the ON (2024) The role of centre and country factors on process and outcome indicators in critically ill patients with hospital-acquired bloodstream infections. *Intensive Care Med* 50:873–889
90. Luxton T, King N, Walti C, Jeuken L, Sandoe J (2022) A systematic review of the effect of therapeutic drug monitoring on patient health outcomes during treatment with penicillins. *J Antimicrob Chemother* 77:1532–1541
91. Pai Mangalore R, Ashok A, Lee SJ, Romero L, Peel TN, Udy AA, Peleg AY (2022) Beta-lactam antibiotic therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 75:1848–1860
92. Novy E, Martinieri H, Roger C (2023) The current status and future perspectives of beta-lactam therapeutic drug monitoring in critically ill patients. *Antibiotics* 12(4):681. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12040681>
93. Hagel S, Bach F, Brenner T, Bracht H, Brinkmann A, Annecke T, Hohn A, Weigand M, Michels G, Kluge S, Nierhaus A, Jarczak D, König C, Weismann D, Frey O, Witzke D, Müller C, Bauer M, Kiehntopf M, Neugebauer S, Lehmann T, Roberts JA, Pletz MW, Investigators TT (2022) Effect of therapeutic drug monitoring-based dose optimization of piperacillin/tazobactam on sepsis-related organ dysfunction in patients with sepsis: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 48:311–321
94. Chai MG, Roberts JA, Kelly CF, Ungerer JPJ, McWhinney BC, Lipman J, Farkas A, Cotta MO (2023) Efficiency of dosing software using Bayesian forecasting in achieving target antibiotic exposures in critically ill patients, a prospective cohort study. *Anaesth Crit Care Pain Med* 42:101296
95. Theodosiou AA, Jones CE, Read RC, Bogaert D (2023) Microbiotoxicity: antibiotic usage and its unintended harm to the microbiome. *Curr Opin Infect Dis* 36:371–378
96. Eljaaly K, Enani MA, Al-Tawfiq JA (2018) Impact of carbapenem versus non-carbapenem treatment on the rates of superinfection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect Chemother* 24:915–920
97. Prescott HC, Iwashyna TJ (2019) Improving sepsis treatment by embracing diagnostic uncertainty. *Ann Am Thorac Soc* 16:426–429
98. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, Loef BG, Dormans T, van Melsen GC, Kluiters YC, Kemperman H, van den Elsen MJ, Schouten JA, Streefkerk JO, Krabbe HG, Kieft H, Kluge GH, van Dam VC, van Pelt J, Bormans L, Otten MB, Reidinga AC, Endeman H, Twisk JW, van de Garde EMW, de Smet A, Kesecioglu J, Girbes AR, Nijsten MW, de Lange DW (2016) Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 16:819–827
99. Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE (2017) Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. *JAMA Intern Med* 177:1308–1315



100. Webb BJ, Subramanian A, Lopansri B, Goodman B, Jones PB, Ferraro J, Stenehjem E, Brown SM (2020) Antibiotic Exposure and Risk for Hospital-Associated *Clostridioides difficile* Infection. *Antimicrob Agents Chemother* 64. <https://doi.org/10.1128/aac.02169-19>
101. Bliziotis IA, Samonis G, Vardakas KZ, Chrysanthopoulou S, Falagas ME (2005) Effect of aminoglycoside and beta-lactam combination therapy versus beta-lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 41:149–158
102. Curran J, Lo J, Leung V, Brown K, Schwartz KL, Daneman N, Garber G, Wu JHC, Langford BJ (2022) Estimating daily antibiotic harms: an umbrella review with individual study meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 28:479–490
103. Arulkumaran N, Routledge M, Schlebusch S, Lipman J, Conway Morris A (2020) Antimicrobial-associated harm in critical care: a narrative review. *Intensive Care Med* 46:225–235
104. Roger C, Louart B (2021) Beta-lactams toxicity in the intensive care unit: an underestimated collateral damage? *Microorganisms* 9(7):1505. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9071505>
105. Payne LE, Gagnon DJ, Riker RR, Seder DB, Glisic EK, Morris JG, Fraser GL (2017) Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review. *Crit Care* 21:276
106. Blevins AM, Lashinsky JN, McCammon C, Kollef M, Micek S, Juang P (2019) Incidence of acute kidney injury in critically ill patients receiving vancomycin with concomitant piperacillin-tazobactam, cefepime, or meropenem. *Antimicrob Agents Chemother* 63:10.1128/aac.02658-18. <https://doi.org/10.1128/aac.02658-18>
107. de Nies L, Kobras CM, Stracy M (2023) Antibiotic-induced collateral damage to the microbiota and associated infections. *Nat Rev Microbiol* 21:789–804
108. Ferrer M, Mendez-Garcia C, Rojo D, Barbas C, Moya A (2017) Antibiotic use and microbiome function. *Biochem Pharmacol* 134:114–126
109. Palleja A, Mikkelsen KH, Forslund SK, Kashani A, Allin KH, Nielsen T, Hansen TH, Liang S, Feng Q, Zhang C, Pyl PT, Coelho LP, Yang H, Wang J, Typas A, Nielsen MF, Nielsen HB, Bork P, Wang J, Vilsboll T, Hansen T, Knop FK, Arumugam M, Pedersen O (2018) Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nat Microbiol* 3:1255–1265
110. Reyman M, van Houten MA, Watson RL, Chu M, Arp K, de Waal WJ, Schiering I, Plotz FB, Willems RJL, van Schaik W, Sanders EAM, Bogaert D (2022) Effects of early-life antibiotics on the developing infant gut microbiome and resistome: a randomized trial. *Nat Commun* 13:893
111. Anthony WE, Wang B, Sukhum KV, D’Souza AW, Hink T, Cass C, Seiler S, Reske KA, Coon C, Dubberke ER, Burnham CD, Dantas G, Kwon JH (2022) Acute and persistent effects of commonly used antibiotics on the gut microbiome and resistome in healthy adults. *Cell Rep* 39:110649
112. Stracy M, Snitser O, Yelin I, Amer Y, Parizade M, Katz R, Rimler G, Wolf T, Herzel E, Koren G, Kuint J, Foxman B, Chodick G, Shalev V, Kishony R (2022) Minimizing treatment-induced emergence of antibiotic resistance in bacterial infections. *Science* 375:889–894



113. Diaz Caballero J, Wheatley RM, Kapel N, Lopez-Causape C, Van der Schalk T, Quinn A, Shaw LP, Ogunlana L, Recanatini C, Xavier BB, Timbermont L, Kluytmans J, Ruzin A, Esser M, Malhotra-Kumar S, Oliver A, MacLean RC (2023) Mixed strain pathogen populations accelerate the evolution of antibiotic resistance in patients. *Nat Commun* 14:4083
114. Zimmermann M, Patil KR, Typas A, Maier L (2021) Towards a mechanistic
115. Maier L, Goemans CV, Wirbel J, Kuhn M, Eberl C, Pruteanu M, Muller P, Garcia-Santamarina S, Cacace E, Zhang B, Gekeler C, Banerjee T, Anderson EE, Milanese A, Lober U, Forslund SK, Patil KR, Zimmermann M, Stecher B, Zeller G, Bork P, Typas A (2021) Unravelling the collateral damage of antibiotics on gut bacteria. *Nature* 599:120–124
116. Ubeda C, Taur Y, Jenq RR, Equinda MJ, Son T, Samstein M, Viale A, Socci ND, van den Brink MR, Kamboj M, Pamer EG (2010) Vancomycin-resistant *Enterococcus* domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans. *J Clin Invest* 120:4332–4341
117. Zhai B, Ola M, Rolling T, Tosini NL, Joshowitz S, Littmann ER, Amoretti LA, Fontana E, Wright RJ, Miranda E, Veelken CA, Morjaria SM, Peled JU, van den Brink MRM, Babady NE, Butler G, Taur Y, Hohl TM (2020) High-resolution mycobiota analysis reveals dynamic intestinal translocation preceding invasive candidiasis. *Nat Med* 26:59–64
118. Falcone M, Russo A, Iraci F, Carfagna P, Goldoni P, Vullo V, Venditti M (2016) Risk factors and outcomes for bloodstream infections secondary to *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 60:252–257
119. Kalghatgi S, Spina CS, Costello JC, Liesa M, Morones-Ramirez JR, Slomovic S, Molina A, Shirihai OS, Collins JJ (2013) Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in Mammalian cells. *Sci Transl Med* 5:192ra185
120. Cheng SC, Scicluna BP, Arts RJ, Gresnigt MS, Lachmandas E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Kox M, Manjeri GR, Wagenaars JA, Cremer OL, Leentjens J, van der Meer AJ, van de Veerdonk FL, Bonten MJ, Schultz MJ, Willems PH, Pickkers P, Joosten LA, van der Poll T, Netea MG (2016) Broad defects in the energy metabolism of leukocytes underlie immunoparalysis in sepsis. *Nat Immunol* 17:406–413
121. Balouiri M, Sadiki M, Ibsouda SK (2016) Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: a review. *J Pharm Anal* 6:71–79
122. Chuang YC, Chang SC, Wang WK (2012) Using the rate of bacterial clearance determined by real-time polymerase chain reaction as a timely surrogate marker to evaluate the appropriateness of antibiotic usage in critical patients with *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Crit Care Med* 40:2273–2280
123. Jeffrey M, Denny KJ, Lipman J, Conway Morris A (2023) Differentiating infection, colonisation, and sterile Inflammation in critical illness: the emerging role of host-response profiling. *Intensive Care Med* 49:760–771



124. Nielsen ND, Dean JT, 3rd, Shald EA, Conway Morris A, Pova P, Schouten J, Parchim N (2024) When to Stop Antibiotics in the Critically Ill? *Antibiotics* 13(3):272. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13030272>
125. Wald-Dickler N, Spellberg B (2019) Short-course antibiotic therapy-replacing constantine units with “shorter is better.” *Clin Infect Dis* 69:1476–1479
126. Daneman N, Rishu A, Pinto R, Rogers BA, Shehabi Y, Parke R, Cook D, Arabi Y, Muscedere J, Reynolds S, Hall R, Dwivedi DB, McArthur C, McGuinness S, Yahav D, Coburn B, Geagea A, Das P, Shin P, Detsky M, Morris A, Fralick M, Powis JE, Kandel C, Sligl W, Bagshaw SM, Singhal N, Belley-Cote E, Whitlock R, Khwaja K, Morpeth S, Kazemi A, Williams A, MacFadden DR, McIntyre L, Tsang J, Lamontagne F, Carignan A, Marshall J, Friedrich JO, Cirone R, Downing M, Graham C, Davis J, Duan E, Neary J, Evans G, Alraddadi B, Al Johani S, Martin C, Elsayed S, Ball I, Lauzier F, Turgeon A, Stelfox HT, Conly J, McDonald EG, Lee TC, Sullivan R, Grant J, Kagan I, Young P, Lawrence C, O’Callaghan K, Eustace M, Choong K, Aslanian P, Buehner U, Havey T, Binnie A, Prazak J, Reeve B, Litton E, Lothar S, Kumar A, Zarychanski R, Hoffman T, Paterson D, Daley P, Commons RJ, Charbonney E, Naud JF, Roberts S, Tiruvoipati R, Gupta S, Wood G, Shum O, Miyakis S, Dodek P, Kwok C, Fowler RA, Balance Investigators fCCCTGtAoMM, Infectious Disease Canada Clinical Research Network tA, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G, the Australasian Society for Infectious Diseases Clinical Research N (2025) Antibiotic treatment for 7 versus 14 days in patients with bloodstream infections. *N Engl J Med* 392:1065–1078
127. Davar K, Clark D, Centor RM, Dominguez F, Ghanem B, Lee R, Lee TC, McDonald EG, Phillips MC, Sendi P, Spellberg B (2023) Can the future of ID escape the inertial dogma of its past? The exemplars of shorter is better and oral is the new IV. *Open Forum Infect Dis* 10:ofac706
128. Gajdos L, Buetti N, Tabah A, Ruckly S, Akova M, Sjoval F, Arvanti K, de Waele J, Bracht H, Barbier F, Timsit JF, Eurobact-2, ESICM, ESCMID, ESGCIP, OUTCOMEREA (2025) Shortening antibiotic therapy duration for hospital-acquired bloodstream infections in critically ill patients: a causal inference model from the international EUROBACT-2 database. *Intensive Care Med* 51:518–528
129. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, Clementi E, Gonzalez J, Jusserand D, Asfar P, Perrin D, Fieux F, Aubas S, Pneum ATG (2003) Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 290:2588–2598
130. Montravers P, Tubach F, Lescot T, Veber B, Esposito-Farese M, Seguin P, Paugam C, Lepape A, Meistelman C, Cousson J, Tesniere A, Plantefevre G, Blasco G, Asehnoune K, Jaber S, Lasocki S, Dupont H, Group DT (2018) Short-course antibiotic therapy for critically ill patients treated for postoperative intra-abdominal infection: the DURAPOP randomised clinical trial. *Intensive Care Med* 44:300–310
131. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL, Cook CH, O’Neill PJ, Mazuski JE, Askari R, Wilson MA, Napolitano LM, Namias N, Miller PR, Dellinger EP, Watson CM, Coimbra R, Dent DL, Lowry SF, Cocanour CS, West MA, Banton KL, Cheadle WG, Lipsett PA,



- Guidry CA, Popovsky K, Investigators S-IT (2015) Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med* 372:1996–2005
132. Pandolfo AM, Horne R, Jani Y, Reader TW, Bidad N, Brealey D, Enne VI, Livermore DM, Gant V, Brett SJ, Group IWS (2022) Understanding decisions about antibiotic prescribing in ICU: an application of the Necessity Concerns Framework. *BMJ Qual Saf* 31:199–210
 133. Hedrick TL, Evans HL, Smith RL, McElearney ST, Schulman AS, Chong TW, Pruett TL, Sawyer RG (2006) Can we define the ideal duration of antibiotic therapy? *Surg Infect (Larchmt)* 7:419–432
 134. Dark P, Hossain A, McAuley DF, Brealey D, Carlson G, Clayton JC, Felton TW, Ghuman BK, Gordon AC, Hellyer TP, Lone NI, Manazar U, Richards G, McCullagh IJ, McMullan R, McNamee JJ, McNeil HC, Mouncey PR, Naisbitt MJ, Parker RJ, Poole RL, Rostron AJ, Singer M, Stevenson MD, Walsh TS, Walters ID, Whitehouse T, Whiteley S, Wilson P, Young KK, Perkins GD, Lall R, Collaborators AD-S (2025) Biomarker-guided antibiotic duration for hospitalized patients with suspected sepsis: the ADAPT-sepsis randomized clinical trial. *JAMA* 333:682–693
 135. Papp M, Kiss N, Baka M, Trasy D, Zubek L, Fehervari P, Harnos A, Turan C, Hegyi P, Molnar Z (2023) Procalcitonin-guided antibiotic therapy may shorten length of treatment and may improve survival-a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 27:394
 136. Schouten J, De Angelis G, De Waele JJ (2020) A microbiologist consultant should attend daily ICU rounds. *Intensive Care Med* 46:372–374
 137. Chiu CY, Miller SA (2019) Clinical metagenomics. *Nat Rev Genet* 20:341–355
 138. Rodino KG, Simner PJ (2024) Status check: next-generation sequencing for infectious-disease diagnostics. *J Clin Invest* 134:e178003
 139. Gaston DC, Miller HB, Fissel JA, Jacobs E, Gough E, Wu J, Klein EY, Carroll KC, Simner PJ (2022) Evaluation of metagenomic and targeted next-generation sequencing workflows for detection of respiratory pathogens from bronchoalveolar lavage fluid specimens. *J Clin Microbiol* 60:e0052622
 140. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, Rai V, Wong KK, Hasan MS, Abd Rahman AN, Jamal JA, Wallis SC, Lipman J, Staatz CE, Roberts JA (2016) Beta-lactam infusion in severe sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 42:1535–1545
 141. Friberg LE (2021) Pivotal role of translation in anti-infective development. *Clin Pharmacol Ther* 109:856–866
 142. ussein M, Han ML, Zhu Y, Zhou Q, Lin YW, Hancock REW, Hoyer D, Creek DJ, Li J, Velkov T (2019) Metabolomics study of the synergistic killing of polymyxin B in combination with amikacin against polymyxin-susceptible and -resistant *pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 64:e01587



143. Sela U, Euler CW, Correa da Rosa J, Fischetti VA (2018) Strains of bacterial species induce a greatly varied acute adaptive immune response: The contribution of the accessory genome. *PLoS Pathog* 14:e1006726
144. van der Poll T, Shankar-Hari M, Wiersinga WJ (2021) The immunology of sepsis. *Immunity* 54:2450–2464
145. Bulman ZP, Wicha SG, Nielsen EI, Lenhard JR, Nation RL, Theuretzbacher U, Derendorf H, Tangden T, Zeitlinger M, Landersdorfer CB, Bulitta JB, Friberg LE, Li J, Tsuji BT, International Society of Anti-Infective P, European Society of Clinical M, Infectious Diseases P, Pharmacodynamics of Anti-Infectives Study G, International Society of Antimicrobial Chemotherapy Anti-Infective Pharmacology Working G (2022) Research priorities towards precision antibiotic therapy to improve patient care. *Lancet Microbe* 3:e795–e802
146. Antcliffe DB, Burrell A, Boyle AJ, Gordon AC, McAuley DF, Silversides J (2025) Sepsis subphenotypes, theragnostics and personalized sepsis care. *Intensive Care Med* 51:756–768
147. Blot S, Ruppe E, Harbarth S, Asehnoune K, Poulakou G, Luyt CE, Rello J, Klompas M, Depuydt P, Eckmann C, Martin-Loeches I, Povoas P, Bouadma L, Timsit JF, Zahar JR (2022) Healthcare-associated infections in adult intensive care unit patients: Changes in epidemiology, diagnosis, prevention and contributions of new technologies. *Intensive Crit Care Nurs* 70:103227