

Стратегия контроля антимикробной терапии с использованием прокальцитонинового теста (ПКТ-теста): итоги международного семинара экспертов по оптимизации применения антибиотиков в клинической практике

© Ф. ШУЦ, А. БЕЙШУЙЗЕН, М. БРОЙЛС, Р. ФЕРРЕР, Г. ГАВАЦЦИ, Э.Х. ГЛЮК, Х.Г ДЕЛЬ КАСТИЛЬО, Й.-У. ЙЕНСЕН, П.Л. КАНИЗСАЙ, А. ЛЭЙ ХУН КВА, С. КРЮГЕР, Ш.-Э. ЛЮЙТ, М. ОППЕРТ, М. ПЛЕБАНИ, С.А. ШЛЯПНИКОВ, Д. ТОККАФОНДИ, Д. ТАУНСЕНД, Т. ВЕЛЬТЕ, К. САИД

РЕЗЮМЕ

Введение. Результаты многих современных исследований показали, что стратегия контроля антимикробной терапии (СКАТ) с использованием прокальцитонинового теста (ПКТ-теста) оптимизирует применение антибиотиков (АБ), приводит к меньшему количеству осложнений и улучшению клинических результатов.

Цель исследования — создание алгоритма применения ПКТ-теста при реализации СКАТ для его более легкого внедрения в медицинскую практику в различных клинических ситуациях.

Материал и методы. Были проанализированы и обсуждены клинические данные и практический опыт реализации СКАТ с использованием ПКТ-теста. Внимание экспертов было сфокусировано на оптимальном применении ПКТ-теста в клиническом контексте и повышении комплаентности соблюдения протоколов теста. При использовании дельфийского метода группа экспертов пришла к согласию по различным алгоритмам применения ПКТ-теста, основанным на тяжести состояния пациента и вероятности бактериальной инфекции.

Результаты. Имеются убедительные доказательства того, что СКАТ с использованием ПКТ-теста допускает принятие личного решения о начале и продолжении лечения АБ пациентов с острыми респираторными инфекциями и сепсисом любого происхождения, тем самым снижая общую экспозицию АБ и их побочные эффекты, а также улучшая клинические результаты. Для упрощения практического применения группа экспертов усовершенствовали созданные алгоритмы использования ПКТ-теста, включив в них тяжесть состояния и вероятность бактериальной инфекции и сократив количество пороговых значений теста до одного значения для заболеваний легкой и средней степени тяжести и одного значения для тяжелого состояния (0,25 и 0,5 мкг/л соответственно). Также предложены рекомендации по интерпретации показателей ПКТ-теста для начала, приостановления или прекращения лечения АБ.

Вывод. Сочетание клинической оценки состояния пациентов и анализа уровней ПКТ происходило согласно четко определенным алгоритмам СКАТ. Таким образом, при условии постоянного обучения и регулярной обратной связи со всеми заинтересованными участниками СКАТ может улучшить диагностику и лечение пациентов, имеющих риск развития бактериальной инфекции, и тем самым повысить эффективность СКАТ.

Ключевые слова: стратегия контроля антимикробной терапии, бактериальная инфекция, биомаркер, прокальцитонин, инфекции дыхательных путей, сепсис.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Филипп Шуц — врач, магистр здравоохранения, терапевтическое отделение Кантональной больницы Арау, Арау, Швейцария; Базельский университет, Базель, Швейцария

Альбертус Бейшуйзен — Госпиталь Медиш Спектрум Твенте, Энсхеде, Нидерланды

Майкл Бройлс — Медицинский центр Файв Риверс, Покахонтас, штат Арканзас, США

Рикард Феррер — отделение интенсивной терапии, исследовательская группа по изучению шока, дисфункции органов и реанимации, клиника при Университете Валь д'Эброн, Барселона, Испания

Гаэтан Гаваци — Университетская клиника гериатрии, Университетская клиника Гренобль-Альпы, исследования и преподавание в области пневмоинфекций (GREPI) EA7408, Университет Гренобль-Альпы, Гренобль, Франция

Эрик Ховард Глюк — Сведиш Ковенант Хоспитал, Чикаго, штат Иллинойс, США

Хуан Гонсалес дель Кастильо: отделение неотложной помощи, Клиническая больница Сан-Карлос, Мадрид, Испания

Йенс-Ульрик Йенсен — отделение респираторной медицины, отделение внутренних болезней, больница Херлев-Гентофте, Херлев, Дания; государственная больница CHIP & PERSIMUNE и Копенгагенский университет, Копенгаген, Дания

Питер Ласло Канизсай — Печский университет, клинический центр, Печ, Венгрия; <https://orcid.org/0000-0001-7896-2857>

Андреа Лэй Хун Ква — Сингапурская больница общего профиля, Сингапур, Сингапур; программа по новым инфекционным заболеваниям, медицинский факультет Национального Сингапурского университета, Сингапур, Сингапур

Стефан Крюгер — Больница Флоренс-Найтингейл, Диакония Кайзерсверта, Дюссельдорф, Германия; Клиника кардиологии, пневмологии и ангиологии, клиника при Университете Дюссельдорфа, Дюссельдорф, Германия

Шарль-Эдуар Люйт — служба реанимации и интенсивной медицины, Институт кардиологии, группа больниц Пити-Салпетриер, Ассистанс Публик-Опите де Пари, Париж, Франция

Майкл Опперт — Клиника неотложной и внутренней медицины, отделение неотложной помощи и интенсивной терапии, Клиника Эрнста фон Бергманна, Потсдам, Германия
 Марио Плебани — больница при Падуанском университете, Падуя, Италия; <https://orcid.org/0000-0002-0270-1711>
 Сергей А. Шляпников — Городской центр по лечению тяжелого сепсиса, НИИ скорой помощи, Санкт-Петербург, Россия; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия
 Джулио Токкафонди — отделение здравоохранения региона Тоскана, Центр управления клиническими рисками и безопасности пациентов региона Тоскана, Флоренция, Италия
 Дженнифер Таунсенд — медицинский факультет Университета Джона Хопкинса, Балтимор, штат Мэриленд, США
 Тобиас Вельте — Ганноверский университет, Ганноверская медицинская школа, Ганновер, Германия; член Немецкого центра по исследованию легких
 Кордо Саид — отделение микробиологии, Хэпмшир Хоспиталс ЭнЭйчЭс Фаундейшн Траст, Винчестер и Бейсингсток, Великобритания; Саутгемптонский университет, медицинский факультет, Саутгемптон, Великобритания

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Шуц Ф., Бейшуйзен А., Бройлс М., Феррер Р., Гаваши Г., Глюк Э.Х., дель Кастильо Х.Г., Йенсен Й.-У., Канизсай П.Л., Лэй Хун Ква А., Крюгер С., Лютт Ш.-Э., Опперт М., Плебани М., Шляпников С.А., Токкафонди Д., Таунсенд Д., Вельте Т., Саид К. Стратегия контроля антимикробной терапии с использованием прокальцитонинового теста (ПКТ-теста): итоги международного семинара экспертов по оптимизации применения антибиотиков в клинической практике. *Лабораторная служба*. 2019;8(4):46-58. <https://doi.org/10.17116/labs2019804146>

Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use

© PHILIPP SCHUETZ, ALBERTUS BEISHUIZEN, MICHAEL BROYLES, RICARD FERRER, GAETAN GAVAZZI, ERIC HOWARD GLUCK, JUAN GONZÁLEZ DEL CASTILLO, JENS-ULRIK JENSEN, PETER LASZLO KANIZSAI, ANDREA LAY HOON KWA, STEFAN KRUEGER, CHARLES-EDOUARD LUYT, MICHAEL OPPERT, MARIO PLEBANI, SERGEY A. SHLYAPNIKOV, GIULIO TOCCAFONDI, JENNIFER TOWNSEND, TOBIAS WELTE AND KORDO SAEED

ABSTRACT

Introduction. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship (ABS) has been shown to reduce antibiotics (ABxs), with lower side-effects and an improvement in clinical outcomes. The aim of this experts workshop was to derive a PCT algorithm ABS for easier implementation into clinical routine across different clinical settings.

Methods. Clinical evidence and practical experience with PCT-guided ABS was analyzed and discussed, with a focus on optimal PCT use in the clinical context and increased adherence to PCT protocols. Using a Delphi process, the experts group reached consensus on different PCT algorithms based on clinical severity of the patient and probability of bacterial infection.

Results. The group agreed that there is strong evidence that PCT-guided ABS supports individual decisions on initiation and duration of ABx treatment in patients with acute respiratory infections and sepsis from any source, thereby reducing overall ABx exposure and associated side effects, and improving clinical outcomes. To simplify practical application, the expert group refined the established PCT algorithms by incorporating severity of illness and probability of bacterial infection and reducing the fixed cut-offs to only one for mild to moderate and one for severe disease (0.25 and 0.5 µg/L, respectively). Further, guidance on interpretation of PCT results to initiate, withhold or discontinue ABx treatment was included.

Conclusions. A combination of clinical patient assessment with PCT levels in well-defined ABS algorithms, in context with continuous education and regular feedback to all ABS stakeholders, has the potential to improve the diagnostic and therapeutic management of patients suspected of bacterial infection, thereby improving ABS effectiveness.

Keywords: ABx stewardship, bacterial infection, biomarker, procalcitonin, respiratory tract infections, sepsis.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Philipp Schuetz — MD, MPH, Department of Internal Medicine, Kantonsspital Aarau, Aarau, Switzerland; and University of Basel, Basel, Switzerland

Albertus Beishuizen — Medisch Spectrum Twente, Enschede, The Netherlands

Michael Broyles — Five Rivers Medical Center, Pochontas, AR, USA

Ricard Ferrer — Department of Intensive Care. Shock, Organ Dysfunction and Resuscitation Research Group, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

Gaetan Gavazzi — University Clinics of Geriatrics, University Hospital of Grenoble-Alpes, GREPI EA7408 University of Grenoble Alpes, Grenoble, France

Eric Howard Gluck — Swedish Covenant Hospital, Chicago, IL, USA

Juan González del Castillo: Emergency Department, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain

Jens-Ulrik Jensen — Respiratory Medicine Section, Department of Internal Medicine, Herlev-Gentofte Hospital, Hellerup, Denmark; and CHIP & PERSIMUNE, Rigshospitalet and University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Peter Laszlo Kanizsai — University of Pécs, Clinical Centre, Pécs, Hungary, <https://orcid.org/0000-0001-7896-2857>

Andrea Lay Hoon Kwa — Singapore General Hospital, Singapore, Singapore; Emerging Infectious Diseases Program, Duke-National University of Singapore Medical School, Singapore, Singapore

Stefan Krueger — Florence-Nightingale-Krankenhaus, Kaiserswerther Diakonie, Düsseldorf, Germany; and Clinic for Cardiology, Pneumology and Angiology, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

Charles-Edouard Luyt — Service de Médecine Intensive Réanimation, Institut de Cardiologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

Michael Oppert: Klinik für Notfall- und Internistische Intensivmedizin, Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam, Germany

Mario Plebani — Azienda Ospedaliera-Università di Padova, Padua, Italy; <https://orcid.org/0000-0002-0270-1711>

Sergey A. Shlyapnikov — Severe Sepsis Center, Scientific Research Institute of Emergency, St. Petersburg, Russian Federation; and North-West University-Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

Giulio Toccafondi — Department for Health of the Tuscany Region, Clinical Risk Management and Patient Safety Centre of Tuscany Region, Florence, Italy

Jennifer Townsend — The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA

Tobias Welte — University of Hannover, Hannover Medical School, Hannover, Germany; and Member of the German Center of Lung Research

Kordo Saeed: Department of Microbiology, Hampshire Hospitals

NHS Foundation Trust, Winchester and Basingstoke, UK; and University of Southampton, School of Medicine, Southampton, UK

TO CITE THIS ARTICLE:

Schuetz Ph, Beishuizen A, Broyles M, Ferrer R, Gavazzi G, Gluck EH, del Castillo JG, Jensen J-U, Kanizsai PL, Lay Hoon Kwa A, Krueger S, Luyt Ch-E, Oppert M, Plebani M, Shlyapnikov SA, Toccafondi G, Townsend J, Welte T, Saeed K. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. *Laboratory Service = Laboratornaya sluzhba*. 2019;8(4):46-58. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/labs2019804146>

Введение

Учащение случаев появления патогенов с множественной лекарственной устойчивостью считается одной из наиболее серьезных угроз для всемирного здравоохранения и напрямую связано с чрезмерным использованием антибиотиков [1]. Пациентам с симптомами острых заболеваний дыхательных путей и синдромом системной воспалительной реакции (SIRS) или с подозрением на сепсис часто назначают антибиотики, хотя более 40% респираторных инфекций вызвано вирусами [2, 3]. Например, в недавнем масштабном исследовании Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) у 86% пациентов, страдающих пневмонией, возбудителями заболевания были вирусы или возбудители не были идентифицированы [3]. Несмотря на большую доступность ускоренной молекулярной вирусной диагностики [4], антибиотики слишком часто назначают пациентам с острыми респираторными заболеваниями «на всякий случай», главным образом из-за обеспокоенности врачей по поводу сопутствующих бактериальных коинфекций и риска отказа от лечения. Кроме того, врачи назначают длительные курсы антибиотиков из-за отсутствия клинических признаков, показывающих улучшение состояния пациента. Неоправданно длительные сроки лечения могут быть результатом использования фиксированных схем приема антибиотиков в соответствии с действующими международными и местными инструкциями по применению, хотя у пациентов могут наблюдаться различные варианты течения заболевания.

Таким образом, большое значение имеет диагностический маркер, дающий информацию о вероятности бактериальной инфекции и нормализации состояния пациента, обладающий высоким потенциалом для улучшения клинической оценки пациентов, помощи врачам в принятии решений относительно назначения антибиотиков и возможного улучшения ре-

зультатов лечения. В этом контексте в последнее время большое внимание привлечено к использованию маркера ответа организма, прокальцитонина (ПКТ), в качестве дополнения к результатам клинического обследования. Уровни ПКТ позволяют отличить бактериальные заболевания от вирусных, вследствие чего появилась возможность безопасного снижения частоты назначения антибиотиков и более раннего прекращения терапии [5–7]. Экспрессия ПКТ повышается в эпителиальных клетках, которые сталкиваются с бактериальными патогенами, и таким образом маркер информирует о риске бактериальной инфекции при первоначальной оценке состояния пациента [8]. И наоборот, экспрессия ПКТ понижена у пациентов с вирусными инфекциями [9]. Кроме того, уровень ПКТ уменьшается в ходе проводимого лечения бактериальной инфекции. Включение ПКТ-теста в общую оценку диагностики может дополнить традиционные клинические показатели и результаты других диагностических и микробиологических исследований, а также влиять на выбор терапии пациентам с подозрением на бактериальную инфекцию [10].

ПКТ-тест может помочь врачу принять решение о назначении антибактериальных препаратов индивидуально каждому пациенту. Как показано в недавних исследованиях, такая стратегия сокращает длительность приема антибиотиков и может снизить уровень смертности, избавляя от побочных эффектов препаратов и риска неудачного исхода лечения [6, 7]. Более того, в нескольких отчетах сообщалось о положительном влиянии стратегии контроля антимикробной терапии (СКАТ) на исход лечения пациентов с сепсисом, а в текущих руководствах по лечению сепсиса рекомендуется придерживаться стратегии уменьшения экспозиции антибиотиков [11–13]. Знание кинетики ПКТ имеет прогностическое значение, которое может определять необходимость проведения дополнительных диагностических исследований или

использования других терапевтических стратегий, а также сроки выписки пациентов [14]. Основываясь на имеющихся данных, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration — FDA) недавно одобрило применение ПКТ-теста для контроля за приемом антибиотиков при лечении острых респираторных заболеваний и сепсиса в США.

Тем не менее одним из препятствий для более широкого внедрения ПКТ-теста в общую практику является отсутствие разработанного алгоритма его клинического применения, поскольку во всех предыдущих исследованиях были использованы различные протоколы ПКТ-теста в зависимости от клинических условий (учреждения первичной помощи, отделения неотложной помощи и отделения интенсивной терапии) и типа инфекций, например внебольничной пневмонии (ВБП), бронхита, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) или обострения астмы, сепсиса и послеоперационного сепсиса [8]. Рекомендации по алгоритму различались в пунктах определения сроков следующего проведения ПКТ-теста и конкретных инструкциях по лечению. Несколько пороговых значений ПКТ, использованных для рекомендаций о прекращении приема антибиотиков, также усложняли следование алгоритму (диапазон пороговых значений — $\leq 0,25/\leq 0,1$ мкг/л для прекращения приема антибиотиков у пациентов в отделениях неотложной помощи и общих отделениях; $\leq 0,5/\leq 0,25$ мкг/л — у пациентов в отделениях интенсивной терапии; снижение на $\geq 80\%$ от наибольшего уровня — у пациентов с сепсисом). Кроме того, отсутствуют рекомендации по использованию результатов исследования ПКТ в динамике клинического течения процесса и принятию решений относительно антибактериальной терапии. Таким образом, разработка согласованного алгоритма применения теста у пациентов с подозрением на бактериальную инфекцию с учетом указанных аспектов может повысить эффективность и безопасность использования ПКТ-теста в обычных клинических условиях.

Исходя из этого, международный семинар экспертов ставил своей целью восполнение этого пробела, обсуждение оптимального применения ПКТ-теста в общей клинической практике, включая имеющиеся данные для включения теста в клинические протоколы и схему рабочего процесса, и достижение соглашения по этим вопросам.

Материал и методы

Однодневный семинар прошел в Берлине в конце сентября 2018 г. Согласованные алгоритмы по использованию ПКТ-теста в клинической практике были разработаны многопрофильной группой, которая включала 19 экспертов из 12 стран. Специалисты разных специальностей представляли стороны, по-разно-

му заинтересованные в реализации СКАТ в клинической практике. Так, в группу входили представители следующих направлений: интенсивной терапии (как интенсивной медицины, так и интенсивной хирургии), неотложной медицинской помощи, респираторной медицины, клинической микробиологии и инфекционных заболеваний, фармации, безопасности пациентов и лабораторной медицины (см. таблицу).

Результаты

Группа экспертов проанализировала данные интервенционных исследований СКАТ с использованием ПКТ-теста и обсудила различные подходы и алгоритмы, включая те, в которых не было зарегистрировано снижения экспозиции антибиотиков. Специалисты также обсудили клинические данные разных групп пациентов, таких как пребывающие в учреждениях первичной помощи [15], отделениях неотложной помощи [16], интенсивной терапии [7, 17] или гериатрии, и обменялись собственным практическим опытом из общей клинической практики. Кроме того, ученые поделились опытом в отношении процесса СКАТ с использованием ПКТ-теста и его введения в лечебную практику. На основании обсуждений были предложены три модифицированных алгоритма использования ПКТ-теста у пациентов с состоянием легкой, средней и тяжелой степени.

Были открыто обсуждены и рассмотрены спорные вопросы, и в ходе нескольких дискуссий в алгоритмы вносились изменения, пока эксперты не пришли к согласию. Все участники семинара в тот же день голосовали следующим образом по каждому из алгоритмов: 1) согласен, 2) не согласен или 3) воздерживаюсь от голосования. Голосование проходило по модифицированному дельфийскому методу [18].

Эксперты единогласно проголосовали за алгоритмы 1, 2, 3 (рис. 1–3).

Алгоритмы применения ПКТ-теста при клинических испытаниях СКАТ в случае респираторных инфекций

Концепция СКАТ с использованием ПКТ-теста была впервые применена у пациентов с инфекционными заболеваниями нижних дыхательных путей, находящихся в отделениях неотложной помощи [19]. Учитывая, что уровень ПКТ остается низким (ПКТ не обнаруживается) при вирусной инфекции и возрастает при бактериальной, по алгоритму настоятельно рекомендовалось или не рекомендовалось назначать антибиотики, если уровни ПКТ составляли менее 0,1 мкг/л или менее 0,25 мкг/л соответственно. Алгоритм также включал некоторые в последующем исключенные критерии, поэтому пациентам, подверженным очень высокому риску бактериальных осложнений, все равно могли эмпирически назначаться антибиотики, несмотря на низкие уровни

Эксперты, участвовавшие в исследовании

Эксперт	Учреждение	Область знаний
Альбертус Бейшуйзен	Центр интенсивной терапии, Госпиталь Медиш Спектрум Твенте, Энсхеде, Нидерланды	Реаниматология
Майкл Бройлс	Клиническая фармация и лабораторные исследования, Медицинский центр Файв Риверс, Покахонтас, Арканзас, США	Клиническая фармация и лабораторная медицина
Рикард Феррер	Отделение интенсивной терапии, клиника при Университете Валь д'Эброн, Барселона, Испания	Реаниматология, тяжелые инфекционные заболевания и сепсис
Гаэтан Гавацци	Клиника при Университете Гренобль-Альпы (CHUGA), Гренобль, Франция	Герiatrics, медицина внутренних болезней
Эрик Ховард Глюк	Отделение интенсивной терапии, Сведиш Ковенант Хоспитал, Чикаго, Иллинойс, США	Реаниматология
Хуан Гонсалес дель Кастильо	Отделение неотложной помощи, Клиническая больница Сан-Карлос, Мадрид, Испания	Неотложная медицинская помощь, инфекционные заболевания
Йенс-Ульрик Йенсен	Отделение респираторной медицины, отделение внутренних болезней, больница Херлев-Гентофте, Херлев, Дания Государственная больница CHIP & PERSIMUNE и Копенгагенский университет, Копенгаген, Дания	Пневмология, микробиология
Питер Ласло Канизай	Отделение неотложной помощи, клиника при университете Земмельвайса, Будапешт, Венгрия	Неотложная медицинская помощь
Андреа Лэй Хун Ква	Отделение фармации, Сингапурская больница общего профиля, Сингапур; отделение фармации факультета естественных наук, отделение новых инфекционных заболеваний, медицинский факультет Национального Сингапурского университета	Медикаментозное лечение, инфекционные заболевания, стратегия контроля антимикробной терапии
Стефан Крюгер	Отделение пневмологии, Больница Флоренс-Найтингейл, Диякония Кайзерсверта, Дюссельдорф, Германия; Клиника кардиологии, пневмологии и ангиологии, клиника при Университете Дюссельдорфа, Германия	Пневмология
Шарль-Эдуар Люйт	Служба реанимации и интенсивной медицины, Институт кардиологии, группа больниц Пити-Салпетриер, Ассистанс Пюблик-Опито де Пари, Париж, Франция; Университет Сорбонна, Университет Пьера и Марии Кюри (UPMC), Париж 06 INSERM, UMRS_1166-ICAN Институт кардиометаболизма и питания, Париж, Франция	Реаниматология, инфекционные заболевания
Майкл Оперт	Отделение неотложной помощи и интенсивной терапии, Клиника Эрнста фон Бергманна, Потсдам, Германия	Неотложная помощь и интенсивная терапия
Марио Плебани	Отделение лабораторной медицины, больница при Падуанском университете, Падуа, Италия	Лабораторная медицина
Кордо Саид	Отделение микробиологии, Хэпмшир Хоспиталс ЭнЭйчЭс Фаундейшн Траст, Винчестер и Бейсингсток, Великобритания; Саунтгемптонский университет, медицинский факультет, Саутгемптон, Великобритания	Клиническая микробиология и инфекции
Филипп Шуц	Терапевтическое отделение Кантональной больницы Арау, Швейцария; Базельский университет, Швейцария	Внутренние болезни, неотложная помощь, клинические исследования
Сергей Алексеевич Шляпников	Городской центр по лечению тяжелого сепсиса, НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия; кафедра хирургических инфекций Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия	Реаниматология, хирургические инфекции
Джулио Токкафонди	Центр управления клиническими рисками и безопасности пациентов региона Тоскана, Флоренция, Италия	Безопасность пациентов, повышение качества лечения сепсиса
Дженнифер Таунсенд	Отделение инфекционных заболеваний, медицинский факультет Университета Джона Хопкинса, Балтимор, Мэриленд, США	Инфекционные заболевания, стратегия контроля антимикробной терапии
Тобиас Вельте	Отделение респираторной медицины, Ганновская медицинская школа, Ганновер, Германия	Пневмология, инфекционные заболевания, интенсивная терапия

ПКТ. Соответственно была дана двухуровневая рекомендация начала лечения антибиотиками пациентам с ПКТ выше 0,25 мкг/л (рекомендуется антибиотик) и ПКТ выше 0,5 мкг/л (настоятельно рекомендуется антибиотик). Исследование продемонстрировало значительное снижение частоты назначения анти-

биотиков, особенно пациентам с бронхитом и обострением ХОБЛ.

В рамках более поздних исследований изучалось применение ПКТ-теста не только для эмпирического начала антибактериальной терапии, но также для мониторинга ответа на лечение и принятия решения

о прекращении антибактериальной терапии на индивидуальной основе [19, 20]. Падение уровня ПКТ ниже 0,25 мкг/л или по меньшей мере на более 80—90% от наибольшего значения использовали в качестве пороговых значений «правила остановки». Этот подход еще больше снизил экспозицию антибиотиков за счет сокращения продолжительности терапии, особенно у пациентов с ВБП. Впоследствии в масштабном швейцарском рандомизированном исследовании было установлено, что такой подход является высокоэффективным для снижения длительности курса антибиотиков более чем на 3 сут без повышения риска неблагоприятного исхода [16, 21].

На сегодняшний день в разных странах и разных клинических условиях проведено несколько аналогичных испытаний (от учреждений первичной помощи до отделений неотложной помощи и от терапевтических отделений до отделений интенсивной терапии). Недавний метаанализ, включающий данные 6708 пациентов с различными типами респираторных инфекций и различными степенями тяжести заболевания из 26 рандомизированных контролируемых исследований, проведенных в 12 разных странах, проанализировал результаты принятия решений о назначении антибиотиков пациентам с респираторными инфекциями на основании результатов ПКТ-теста [22, 23] по сравнению с результатами, полученными при метаанализе совокупных данных; метаанализ данных пациентов позволил стандартизировать определение исходов лечения и анализ подгрупп по типу инфекции и клиническим условиям. Исследование показало, что использование ПКТ-теста при респираторных инфекциях снижает экспозицию антибиотиков с 8,1 до 5,7 сут, побочные эффекты от антибиотиков с 22,1 до 16,3%, смертность на 14% (с 10 до 8,6%).

Результаты были сопоставимыми с данными учета различных медицинских подразделений (учреждения первичной помощи, отделения неотложной помощи или интенсивной терапии) и клинических типов инфекций (пневмония, бронхит, обострение ХОБЛ).

Вторичный анализ пороговых значений ПКТ, использованных в исследованиях, показал, что основные пороговые значения, учитываемые для начала лечения антибиотиками, были адаптированы к степени тяжести состояния. Таким образом, для пациентов с состояниями легкой или средней степени тяжести в учреждениях первичной медицинской помощи или отделениях неотложной помощи было использовано пороговое значение ПКТ, равное 0,25 мкг/л, в то время как для пациентов с тяжелыми заболеваниями (например, требующими госпитализации в отделение интенсивной терапии) в основном использовалось пороговое значение, равное 0,5 мкг/л [24].

Аналогичным образом поводом для прекращения приема антибиотиков было снижение уровня ПКТ ниже 0,25 мкг/л или 0,5 мкг/л при состояниях

легкой/средней или тяжелой степени соответственно, или когда уровень ПКТ уменьшался более чем на 80% от наибольшего значения [8].

Исследования и алгоритмы СКАТ с использованием ПКТ-теста при сепсисе

Концепция использования ПКТ-теста для назначения индивидуального антибактериального лечения также подходит для ведения пациентов с сепсисом в отделении интенсивной терапии. Тем не менее первоначально возникали сомнения по поводу безопасности применения этого подхода при лечении пациентов с крайне тяжелым состоянием, поскольку слишком короткие курсы антибиотиков могли привести к рецидиву инфекции и повышенной смертности. Первая экспериментальная проверка концепции, в ходе которой обследовались пациенты отделения интенсивной терапии с сепсисом [14], выявила снижение экспозиции антибиотиков без выраженного негативного влияния на исход лечения. Рекомендовалось прекращение приема антибиотика при более высоких пороговых значениях ПКТ для пациентов с сепсисом (0,5—1 мкг/л), а также применялась кинетика ПКТ (снижение на более чем 90% от наибольшего уровня). Впоследствии эта концепция была подтверждена в многоцентровом исследовании PRORATA [17], в котором использование ПКТ-теста показало эффективность и безопасность для пациентов с сепсисом. Поскольку пациенты с сепсисом в отделениях интенсивной терапии априори подвержены высокому риску, а продолжительность лечения играет решающую роль, ПКТ-тест применяли главным образом для раннего прекращения лечения, не основываясь на прошлом опыте [25]. Позднее эта концепция показала эффективность в исследовании использования антибиотиков по данным прокальцитонинового теста (Stop Antibiotics on guidance of Procalcitonin — SAPS), в котором антибиотики были назначены всем пациентам с подозрением на сепсис. Их прием рекомендовали прекратить, когда любое значение ПКТ снижалось как минимум на 80% от наибольшего значения и(или) когда уровень ПКТ регистрировали ниже 0,5 мкг/л. По сравнению со стандартным лечением использование ПКТ привело к снижению экспозиции антибиотиков (продолжительность приема антибиотиков сократилась с 7 до 5 сут) и повышению выживаемости (на 6,1% и выше) [7].

Недавний метаанализ 11 исследований СКАТ с использованием ПКТ-теста у пациентов с сепсисом в критическом состоянии [26] также выявил, что у 2252 больных, получавших лечение под контролем ПКТ-теста, смертность была ниже по сравнению с 2230 пациентами контрольной группы (21,1% против 23,7%). При анализе подгрупп, разделенных по типу инфекции (поражены дыхательные пути, мочевыводящие пути, брюшная полость, кожа или центральная нервная система), определению сепси-

са-3 или степени тяжести состояния, определяемой по динамической оценке органной недостаточности [SOFA], наличие септического шока/почечной недостаточности или необходимости использования сосудосуживающих средств/вспомогательной вентиляции легких, результаты были сопоставимы. Результаты исследования также показали, что применение ПКТ-теста у пациентов с сепсисом приводит к более раннему прекращению приема антибиотиков с сокращением продолжительности лечения с 10,4 до 9,3 сут, причем более сильный эффект наблюдался у пациентов с сепсисом меньшей степени тяжести и пациентов с респираторными инфекциями. Дальнейший метаанализ выявил, что повышенная выживаемость была связана с использованием алгоритма ПКТ-теста только для полного прекращения приема антибиотиков, тогда как среди пациентов отделения неотложной помощи использование ПКТ-теста для начала приема антибиотиков или смешанного лечения не снизило уровень смертности [27].

Кроме того, метаанализ, посвященный исследованиям с участием пациентов, у которых наблюдался бактериальный рост при посеве, также обнаружил значительную эффективность использования ПКТ-теста для назначения антибиотиков без подтвержденных неблагоприятных клинических исходов, несмотря на более короткую продолжительность приема препаратов [28].

Выводы по отрицательным результатам исследований

Помимо исследований, продемонстрировавших эффективность и безопасность СКАТ с использованием ПКТ-теста, некоторые исследования имели отрицательные результаты.

Во-первых, исследование PASS было интервенционным, ставящим целью оценку возможности повышения выживаемости путем раннего начала приема антибиотиков и увеличения дозы при повышении уровня ПКТ. Хотя в обследуемой группе, которой назначали ПКТ-тест, были усилены диагностические и терапевтические меры, это не оказало положительного воздействия на результат. Отсутствие эффекта могло быть обусловлено преобладанием побочных эффектов антибиотиков над преимуществами более раннего их назначения [29, 30].

Во-вторых, недавно опубликованное многоцентровое исследование ProACT, в котором изучалось использование ПКТ-теста при инфекции нижних дыхательных путей в больницах США [31], не продемонстрировало какую-либо пользу ПКТ-теста, несмотря на то что алгоритм применялся по аналогичному методу, успешно используемому в европейских исследованиях [24]. Такой результат мог быть обусловлен несколькими факторами: включением пациентов с заболеванием очень легкой степени тяжести и низкой вероятностью бактериальной инфекции (крайне низкие медианные значения ПКТ, прежде

всего легкая ВБП, большое число пациентов с астмой и бронхитом), недостаточным соблюдением алгоритмов и протоколов исследования в отношении как принятых, так и выписанных из учреждения первичной помощи пациентов, недостатком опыта работы с ПКТ-тестом и очень коротким временем применения антибиотиков как в контрольной группе, так и в группе ПКТ-теста [24]. Недостаточный опыт работы исследователей с ПКТ-тестом и малое количество случаев применения ПКТ-теста (26—111 пациентов в 2,5 года/центр) не позволили врачам должным образом ознакомиться с концепцией ПКТ-теста и проникнуться доверием к этому подходу.

В-третьих, в недавно опубликованном исследовании HiTEMP было изучено значение ПКТ-теста для проведения лечения антибиотиками у пациентов отделения неотложной помощи с лихорадкой с позиции частоты назначения антибиотиков, клинических исходов и затрат [32]. Исследователи не обнаружили какой-либо дополнительной пользы ПКТ-теста, считая, что, хотя лечение с его использованием не уступает в плане безопасности, ПКТ-тест влияет на частоту назначения антибиотиков. Из этого исследования также было извлечено несколько важных уроков, которые могут помочь лучше понять алгоритм применения ПКТ-теста в клинической практике и должны быть учтены в разработке последующих испытаний [33]. В исследование были включены неселективно отобранные пациенты с лихорадкой, включая пациентов с конкретным диагнозом (например, кожные инфекции, инфекции мягких тканей, брюшной полости и мочевыводящих путей). У таких пациентов ПКТ-тест не имеет значения при клинической оценке, поскольку решение о назначении антибиотиков уже принято. Исследователи проводили только одно измерение ПКТ с высоким пороговым значением (более 0,5 мкг/л) при поступлении пациента в отделение неотложной помощи. Поскольку пациентам с высоким риском бактериальной инфекции принято назначать антибиотики, неизбежен риск отрицательного результата (отказ от антибиотиков) при большом пороговом значении ПКТ (0,5 мкг/л); таким образом, для безопасного отказа от антибиотиков у пациентов этой группы предпочтительными могут быть более низкие уровни ПКТ: менее 0,25 или менее 0,1 мкг/л. Также надо иметь в виду, что в то время как большинство предыдущих исследований ориентировалось на повторные измерения ПКТ для раннего прекращения терапии, в этом исследовании проводили только одно измерение [24]. Приверженность протоколу с исследованием ПКТ была низкой: $\frac{1}{2}$ пациентов принимали антибиотики, несмотря на низкий уровень ПКТ, что снова свидетельствует о необходимости лучшего информирования врачей и обеспечения обратной связи при лечении с применением ПКТ-теста.

В-четвертых, в исследовании VRSTrea был изучен алгоритм использования ПКТ-теста при лече-

нии антибиотиками пациентов с ХОБЛ, поступивших в отделение интенсивной терапии для дыхательной поддержки аппаратом ИВЛ [34]. Хотя смертность на протяжении 28 сут была одинаковой как для группы с использованием ПКТ-теста, так и для группы, получавшей стандартную медицинскую помощь, по прошествии 3 мес более высокая смертность наблюдалась в группе ПКТ-теста. Повышение смертности было наиболее значительным среди пациентов, которые не сразу получали антибиотики на основании протокола. Если пациентам назначали антибиотики немедленно, смертность в группе ПКТ-теста не была ниже, чем в группе, получавшей стандартное лечение. Эти данные подтверждают рекомендацию сразу начинать лечение антибиотиками пациентов с высокой вероятностью бактериальной инфекции.

Практические данные внедрения СКАТ в лечебную практику

Продемонстрировано, что успешное осуществление программ СКАТ в госпитале требует комплексного подхода с упором на обучение всех заинтересованных сторон. В идеале этот образовательный процесс включает в себя регулярный аудит, определение эффективности на основании четких показателей результата и обратной связи со всеми вовлеченными сторонами для повышения доверия, уверенности и, в конечном итоге, приверженности методу для достижения желаемого эффекта — снижения частоты использования антибиотиков и, следовательно, устойчивости к антибиотикам со стороны проблемных возбудителей [35].

Это справедливо и для внедрения ПКТ-теста с целью разумного назначения антибиотиков пациентам с подозрением на бактериальную инфекцию. Недостаточное соблюдение алгоритма, наблюдаемое в некоторых интервенционных исследованиях, таких как proAST [31], отражает отсутствие опыта применения ПКТ-теста и его интерпретации в клиническом контексте, а также отсутствие доверия к эффективности и безопасности этого подхода.

В то же время успешная, основанная на образовании и просвещении интеграция СКАТ с использованием ПКТ-теста привела к уменьшению частоты использования антибиотиков и снижению резистентности бактерий. Кроме того, применение ПКТ-теста обусловило улучшение динамики ряда клинических показателей, таких как более низкие показатели повторного приема антибиотиков, меньшая частота инфекции *Clostridium difficile* и меньшая продолжительность пребывания в медицинском учреждении без негативного влияния на выживаемость [35]. Таким образом, знания в области применения ПКТ-теста могут способствовать формированию у врача уверенности в его использовании, что в сочетании с повышением качества общения с пациентами о рисках необоснованного приема антибиотиков приведет к более последовательному выполнению алгоритма

и снижению частоты чрезмерного использования антибиотиков [10, 36].

Результаты как клинических испытаний, так и исследований эффективности применения этого подхода подтверждают мнение о том, что пороговые значения и алгоритм использования ПКТ-теста необходимо адаптировать к тяжести заболевания и клиническому риску пациента для обеспечения эффективного и безопасного его использования, а обучение, аудит и постоянная обратная связь необходимы для развития доверия и приверженности алгоритмам применения ПКТ-теста.

Обсуждение

Разработка согласованного алгоритма использования ПКТ-теста

Основываясь на анализе доступных клинических исследований, группа экспертов согласилась с тем, что для оптимального использования и создания надлежащих рекомендаций уровни ПКТ должны быть включены в контекст клинической оценки тяжести состояния пациента и вероятности бактериальной инфекции. Исходя из этого были разработаны три различных алгоритма стратификации пациентов, основанных на степени тяжести состояния (легкой, средней и тяжелой степени) и по принципу вероятности бактериальной инфекции (неопределенность и высокая вероятность инфекции) (рис. 1–3). Затем в оценку пациентов, не находящихся в отделении интенсивной терапии, необходимо добавить пороговое значение ПКТ менее 0,25 мкг/л, а в оценку пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, следует добавить пороговое значение ПКТ менее 0,5 мкг/л, что указывает на низкую вероятность бактериальной инфекции. В то время как у пациентов с состоянием легкой степени тяжести и низкой вероятностью бактериальной инфекции низкий уровень ПКТ должен призывать врачей не использовать антибиотики, у пациентов с состоянием средней и тяжелой степени все еще может использоваться эмпирическое назначение антибиотиков с повторным определением ПКТ через 6–24 ч для повторной оценки необходимости продолжения антибактериальной терапии. Кроме того, пациентам, которые начали получать традиционное лечение антибиотиками, рекомендуется проходить серию ПКТ-тестов для мониторинга реакции на антибактериальную терапию и контроля инфекции. Падение ПКТ на более чем 80% от наибольшего значения и (или) падение ниже порогового значения стало четким индикатором нормализации состояния пациента, и раннее прекращение приема антибиотиков рекомендуется тогда, когда пациент клинически стабилен.

На рис. 1 представлен предложенный алгоритм для пациентов с заболеваниями легкой степени (например, для пациентов с бронхитом в учреждениях



Рис. 2. Использование ПКТ-теста у пациентов с заболеваниями средней степени тяжести вне отделения интенсивной терапии.

ние антибиотиками всех пациентов, включая пациентов с низким уровнем ПКТ. Тем не менее у пациентов с ПКТ менее 0,5 мкг/л следует начать дальнейшее диагностическое тестирование для поиска причин клинических симптомов или грибковых инфекций, не связанных с бактериальными инфекциями. Рекомендуется проводить повторный ПКТ-тест каждые 24–48 ч для принятия решения о прекращении приема антибиотиков, если уровень ПКТ снижается до 0,5 мкг/л или не менее чем на 80% от наибольшего значения.

Все предложенные алгоритмы необходимо соблюдать в осторожность при ведении пациентов с иммуносупрессией (включая ВИЧ), аутоиммунными заболеваниями, муковисцидозом, панкреатитом, травмами, беременностью и малярией, а также пациентов, перенесших переливание большого количества крови. Кроме того, алгоритм следует применять при острых инфекциях, но не у пациентов с хроническими инфекциями (такими как абсцесс, остеомиелит, эндокардит). Если пациенты ранее получали лечение антибиотиками [37], уровень ПКТ также может быть низким, что может привести к недооценке инфекционных осложнений. При измерении уровня ПКТ следует убедиться, что для обеспечения максимальной безопасности используются только высокочувствительные приборы для определения ПКТ с достаточной точностью в соответствующих диапазонах пороговых значений. В большинстве актуальных исследований используется высокочувствительный иммуноанализ KRYPTOR («Brahms», Германия), функциональная чувствительность которого составляет 0,06 мкг/л [38, 39]. Таким образом, чтобы обеспечить

точность измерений при низких уровнях ПКТ, аналитическая чувствительность прибора, выраженная функциональной, должна находиться в этом диапазоне. Кроме того, валидация должна подтвердить приемлемую правильность количественного измерения (смещение и воспроизводимость) [34, 35].

Заключение

ПКТ в качестве диагностического и прогностического маркера продемонстрировал многообещающие результаты в отношении оптимизации лечения антибиотиками каждого отдельного пациента с уменьшением экспозиции антибиотиков и улучшением клинических показателей у пациентов с острыми респираторными инфекциями и сепсисом [6, 23, 40, 41]. Соответствующие клинические алгоритмы были валидированы в интервенционных испытаниях, демонстрирующих эффективность и безопасность СКАТ с использованием ПКТ-теста. Было доказано, что соблюдение алгоритма применения ПКТ-теста является сложной задачей как в ходе испытаний, так и в реальной жизни, что связано с недостаточным опытом и, следовательно, неуверенностью в отношении интерпретации результатов теста и последующих мер. Кроме того, доказательств эффективности теста при наличии инфекций, отличных от инфекции нижних дыхательных путей или сепсиса, по-прежнему мало, а в несколько исследований были вовлечены пациенты с иммуносупрессией, что не позволяет обобщить результаты для этих пациентов [42]. Эти аспекты были учтены при доработке алгоритмов, которые в настоящее время основаны на кли-



Рис. 3. Использование ПКТ-теста у пациентов с тяжелыми заболеваниями, находящимися в отделении интенсивной терапии.

нической оценке тяжести состояния больных и вероятности бактериальной инфекции, и используют только одно пороговое значение ПКТ-теста для определения вероятности бактериальной инфекции.

Согласованное решение по клиническим алгоритмам часто принимается для конкретных показаний соответствующими группами специалистов — членами научных обществ. Сильной стороной настоящего подхода является то, что международная экспертная группа состоит из специалистов, представляющих различные заинтересованные стороны, которые реализуют СКАТ в госпитальных условиях, и обладающих большим научным, клиническим и практическим опытом работы с ПКТ-тестом (см. таблицу). Согласованное решение в отношении усовершенствованных алгоритмов было разработано на основе тщательного анализа и обсуждения имеющихся в настоящее время клинических данных и различных алгоритмов использования ПКТ-теста, включая критическую оценку исследований с отрицательными результатами, а также практический опыт специалистов, участвовавших в СКАТ. Исходя из этого, были выявлены и обсуждены проблемы использования ПКТ-теста в клинической практике и проблемы соблюдения текущих протоколов с целью доработки алгоритмов применения теста при реализации СКАТ и предоставления четкого алгоритма по работе, интерпретации значений ПКТ и принятию последующих мер. Полученные в результате усовершенствованные алгоритмы обеспечивают более унифицированный подход, дают рекомендации для использования у пациентов с состояниями легкой, средней или тяжелой степени тяжести независимо от показаний или от-

деления медицинского учреждения, что должно облегчить внедрение подхода в разных отделениях. Эксперты рекомендовали использовать ПКТ-тест для начала лечения антибиотиками главным образом у пациентов с низким риском и сомнительной вероятностью бактериальной инфекции, а у других пациентов — контролировать уровень ПКТ для раннего прекращения приема антибиотиков. В отношении пациентов с высоким риском алгоритм ориентирован на раннее прекращение лечения при низком уровне ПКТ и отсутствии доказательств бактериальной инфекции. Определение одного порогового значения ПКТ для пациентов с состояниями легкой и средней степени и тяжелой степени (0,25 и 0,5 мкг/л соответственно) облегчает внедрение подхода в практику.

Тем не менее у разработанного подхода имеются остаточные ограничения. Хотя согласованные алгоритмы основаны на клинических данных, а эффективность и безопасность пороговых значений и алгоритмов в основном были доказаны в интервенционных испытаниях, предложенное изменение алгоритма основано на экспертном мнении группы, должно быть продемонстрировано в клинической практике.

Предлагаемый в настоящем документе скорректированный алгоритм должен облегчить клиническое применение ПКТ-теста во всех отделениях лечебных учреждений, поскольку он включает также рекомендации по принятию дальнейших мер. Тем не менее опыт работы с ПКТ-тестом и обучение его правильному применению и интерпретации остаются необходимыми предпосылками для получения преимуществ от лечения с его использованием [35]. Более обширные зна-

ния о реальном опыте, например из реестров, могут представлять интерес для оценки клинического и экономического воздействия в разных странах. Дополнительное исследование должно учитывать как менее изученные показания, так и группы пациентов в учреждениях первичной медицинской помощи и (или) домах престарелых, где в основном назначают антибиотики.

Таким образом, внедрение ПКТ в алгоритмы СКАТ имеет потенциал для улучшения диагностики и лечения пациентов с респираторными заболеваниями и сепсисом, оно перспективно для решения проблемы устойчивости бактерий к антибиотикам и обеспечивает переход от стандартизированной медицинской помощи к индивидуальному подходу к лечению.

Все авторы приняли на себя ответственность за содержание представленной рукописи и одобрили ее издание.

Финансирование исследования. Проект получил неограниченный грант от «Термо Фишер Сай-

ентифик». П. Шуц сообщил о получении поддержки от общества с ограниченной ответственностью BRAHMS и Biomerieux для участия в собраниях и выступлениях. Ш.Э. Люйт сообщил о получении гонорара от Bayer, Biomerieux и MSD за чтение лекций. К. Саид сообщил о получении исследовательских и образовательных грантов и поддержки от «Термо Фишер Сайентифик».

Трудоустройство или руководящие должности: не сообщается.

Гонорар: не сообщается.

Конфликт интересов. Финансирующая организация (организации) не влияла на ход исследования, сбор, анализ и интерпретацию данных, написание отчета, решение представить отчет для публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jee Y, Carlson J, Rafai E, Musonda K, Huong TT, Daza P, et al. Antimicrobial resistance: a threat to global health. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:939-940.
- Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 2014;371:1619-1628.
- Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, Reed C, Stockmann C, Evan, Anderson EJ, Grijalva CG, Self WH, Zhu Y, Patel A, Hymas W, Chappell JD, Kaufman RA, Kan JH, Dansie D, Lenny N, Hillyard DR, Haynes LM, Levine M, Lindstrom S, Winchell JM, Katz JM, Erdman D, Schneider E, Hicks LA, Wunderink RG, Edwards KM, Pavia AT, McCullers JA, Finelli L and for the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Etiology of Pneumonia in the Community (EPIC) Study Team. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med.* 2015;373:415-27.
- Mitsuma SF, Mansour MK, Dekker JP, Kim J, Rahman MZ, Tweed-Kent A, Schuetz P. Promising new assays and technologies for the diagnosis and management of infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 2013;56:996-1002.
- Schuetz P, Raad I, Amin DN. Using procalcitonin-guided algorithms to improve antimicrobial therapy in ICU patients with respiratory infections and sepsis. *Curr Opin Crit Care.* 2013;19:453-460.
- Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, Tubach F, Kristoffersen KB, Burkhardt O, Welte T, Schroeder S, Nobre V, Wei L, Bucher HC, Annane D, Reinhart K, Falsey AR, Branche A, Damas P, Nijsten M, de Lange DW, Deliberato RO, Oliveira CF, Maravić-Stojković V, Verduri A, Beghé B, Cao B, Shehabi Y, Jensen JS, Corti C, van Oers JAH, Beishuizen A, Girbes ARJ, de Jong E, Briel M, Mueller B. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:95-107.
- de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, Loeff 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 AMGA, Kesecioglu J, Girbes AR, Nijsten MW, de Lange DW. 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.* 2016;16:819-827.
- Schuetz P, Bolliger R, Merker M, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Luyt CE, Wolff M, Schroeder S, Nobre V, Reinhart K, Branche A, Damas P, Nijsten M, Deliberato RO, Verduri A, Beghé B, Cao B, Shehabi Y, Jensen JS, Beishuizen A, de Jong E, Briel M, Welte T, Mueller B. Procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms for different types of acute respiratory infections based on previous trials. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018;16:555-564.
- Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, Langer I, Schlatter M, Becker KL, Keller U, Müller B. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology.* 2003;144:5578-5584.
- Sager R, Kutz A, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Med.* 2017;15:15.
- Garnacho-Montero J, Gutierrez-Pizarra A, Escobedo-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernandez-Delgado E, Herrera-Melero I, Ortiz-Leyba C, Márquez-Vácaro JA. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2014;40:32-40.
- Schuetz P, Mueller B. Biomarker-guided de-escalation of empirical therapy is associated with lower risk for adverse outcomes. *Intensive Care Med.* 2014;40:141.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43:304-377.

14. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:498-505.
15. Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C, Périat P, Bucher HC, Christ-Crain M. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med.* 2008;168:2000-2007.
16. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, Neidert S, Fricker T, Blum C, Schild U, Regez K, Schoenenberger R, Henzen C, Bregenzer T, Hoess C, Krause M, Bucher HC, Zimmerli W, Mueller B; ProHOSP Study Group. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2009;302:1059-1066.
17. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, Schortgen F, Lasocki S, Veber B, Dehoux M, Bernard M, Pasquet B, Régnier B, Brun-Buisson C, Chastre J, Wolff M; PRORATA trial group. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375:463-474.
18. Memtsoudis SG, Hargett M, Russell LA, Parvizi J, Cats-Baril WL, Stundner O, Scolco TP; Consensus Conference on Bilateral Total Knee Arthroplasty Group. Consensus statement from the consensus conference on bilateral total knee arthroplasty group. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471:2649-2657.
19. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Müller B. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet.* 2004;363:600-607.
20. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, Huber P, Müller B, Tamm M. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest.* 2007;131:9-19.
21. Schuetz P, Christ-Crain M, Albrich W, Zimmerli W, Mueller B, Pro HS. Guidance of antibiotic therapy with procalcitonin in lower respiratory tract infections: insights into the ProHOSP study. *Virulence.* 2010;1:88-92.
22. Schuetz P, Wirz Y, Mueller B. Reassessment of a meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy for lower respiratory tract infections — authors' reply. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:141.
23. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, Tubach F, Kristoffersen KB, Burkhardt O, Welte T, Schroeder S, Nobre V, Wei L, Bucher HC, Bhatnagar N, Annane D, Reinhart K, Branche A, Damas P, Nijsten M, de Lange DW, Deliberato RO, Lima SS, Maravić-Stojković V, Verduri A, Cao B, Shehabi Y, Beishuizen A, Jensen JS, Corti C, Van Oers JA, Falsey AR, de Jong E, Oliveira CF, Beghe B, Briel M, Mueller B. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10:CD007498.
24. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med.* 2011;171:1322-1331.
25. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014;42:1749-1755.
26. Wirz Y, Meier MA, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Crit Care.* 2018;22:191.
27. Lam SW, Bauer SR, Fowler R, Duggal A. Systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guidance versus usual care for antimicrobial management in critically ill patients: focus on subgroups based on antibiotic initiation, cessation, or mixed strategies. *Crit Care Med.* 2018;46:684-690.
28. Meier MA, Branche A, Neeser OL, Wirz Y, Haubitz S, Bouadma L, et al. Procalcitonin-guided antibiotic treatment in patients with positive blood cultures: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Clin Infect Dis.* 2018.
29. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, Bestle MH, Mohr TT, Andersen MH, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med.* 2011;39:2048-2058.
30. Jensen JU, Lundgren B, Hein L, Mohr T, Petersen PL, Andersen LH, et al. The procalcitonin and survival study (PASS) — a randomised multi-center investigator-initiated trial to investigate whether daily measurements biomarker procalcitonin and pro-active diagnostic and therapeutic responses to abnormal procalcitonin levels, can improve survival in intensive care unit patients. Calculated sample size (target population): 1000 patients. *BMC Infect Dis.* 2008;8:91.
31. Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, Brown AM, Chang CH, Doi Y, et al. Procalcitonin-guided use of antibiotics for lower respiratory tract infection. *N Engl J Med.* 2018;379:236-249.
32. van der Does Y, Limper M, Jie KE, Schuit SCE, Jansen H, Pernot N, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in patients with fever in a general emergency department population: a multicentre non-inferiority randomized clinical trial (HiTEMP study). *Clin Microbiol Infect.* 2018;24:1282-1289.
33. Schuetz P, Falsey AR. Procalcitonin in patients with fever: one approach does not fit all. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24:1229-1230.
34. Daubin C, Valette X, Thiollie F, Mira JP, Hazera P, Annane D, et al. Procalcitonin algorithm to guide initial antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD admitted to the ICU: a randomized multicenter study. *Intensive Care Med.* 2018;44:428-437.
35. Broyles MR. Impact of procalcitonin-guided antibiotic management on antibiotic exposure and outcomes: real-world evidence. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4:213.
36. Schuetz P, Aujesky D, Muller C, Muller B. Biomarker-guided personalised emergency medicine for all — hope for another hype? *Swiss Med Wkly.* 2015;145:14079.
37. Tessmer A, Welte T, Martus P, Schnoor M, Marre R, Suttrop N. Impact of intravenous {beta}-lactam/macrolide versus {beta}-lactam monotherapy on mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63:1025-1033.
38. Schuetz P, Christ-Crain M, Wolbers M, Schild U, Thomann R, Falconnier C, et al. Procalcitonin guided antibiotic therapy and hospitalization in patients with lower respiratory tract infections: a prospective, multicenter, randomized controlled trial. *BMC Health Serv Res.* 2007;7:102.
39. Schuetz P, Albrich W, Christ-Crain M, Chastre J, Mueller B. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8:575-587.
40. Schuetz P, Balk R, Briel M, Kutz A, Christ-Crain M, Stolz D, et al. Economic evaluation of procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute respiratory infections: a US health system perspective. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:583-592.
41. Stojanovic I, Schneider JE, Wei L, Hong Z, Keane C, Schuetz P. Economic evaluation of procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute respiratory infections: a Chinese hospital system perspective. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55:561-570.
42. Lima SS, Nobre V, de Castro Romanelli RM, Clemente WT, da Silva Bittencourt HN, Melo AC, et al. Procalcitonin-guided protocol is not useful to manage antibiotic therapy in febrile neutropenia: a randomized controlled trial. *Ann Hematol.* 2016;95:1169-1176.

Поступила 09.08.19

Received 09.08.19

Принята к печати 19.08.19

Accepted 19.08.19