

Farmakoterapia zakażeń bakteryjnych w oddziałach intensywnej terapii

Antibacterial pharmacotherapy in intensive care units

Jakub Januszek¹, Katarzyna Liber-Stuwczyńska¹, Jarosław Woron^{2,3,4},
Jerzy Wordliczek^{1,4}

¹ Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii Nr 1, IV Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

² Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Kraków

³ Zespół ds. Antybiotykoterapii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

⁴ Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej, Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Kraków

Streszczenie

W oddziałach intensywnej terapii (OIT) znaczna część pacjentów musi być leczona antybiotykami. W związku z ciężkim ogólnym stanem chorych oraz narastaniem oporności drobnoustrojów na działanie antybiotyków lekarze pracujący na tych oddziałach powinni się wykazywać znajomością farmakokinetycznych i farmakodynamicznych cech tych preparatów, umożliwiającą wybór najskuteczniejszej metody leczenia oraz zapobiegającą powstawaniu oporności. (*Farm Współ* 2013; 6: 185-190)

Słowa kluczowe: intensywna terapia, antybiotyki, farmakoterapia

Summary

In Intensive Care Units a considerable number of patients requires treatment with antibiotics. The overall serious condition of patients and the increasing resistance to antibiotics require from the doctors working on the wards knowledge of pharmacokinetics and pharmacodynamics in their application in order to ensure the best treatment of patients and the protection of antibiotics. (*Farm Współ* 2013; 6: 185-190)

Keywords: intensive care, antibiotics, pharmacotherapy

Oddziały intensywnej terapii (OIT) stanowią szczególne miejsce w systemie lecznictwa, gdyż ich głównym celem jest podtrzymywanie funkcji życiowych oraz leczenie chorych w stanach zagrożenia życia, spowodowanych potencjalnie odwracalną niewydolnością jednego lub kilku podstawowych układów organizmu, zwłaszcza oddychania i krążenia oraz ośrodkowego układu nerwowego. Do osiągnięcia tego celu jest konieczna szczególna organizacja OIT, wysoce specjalistyczna aparatura medyczna oraz nowoczesne sposoby leczenia. Cechy te odróżniają oddziały intensywnej terapii od innych oddziałów szpitalnych, ponadto istotna różnica między

nimi polega na występowaniu w OIT znacznie większych trudności z powodu infekcji u pacjentów. Skalę tych problemów przedstawiają badania epidemiologiczne, których wyniki zostały opublikowane w JAMA [1]. Pierwsze z nich, przeprowadzone na początku lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku, wykazało u 44,8% pacjentów OIT zakażenie, w drugim, wykonanym w 2007 roku, stwierdzono, że u 51% chorych podejrzewano zakażenie, a 71% chorych otrzymywało antybiotyki. Wykazano też, że wraz z wydłużaniem się pobytu w OIT rośnie ryzyko zakażenia, zwłaszcza wysoce opornymi patogenami, oraz ryzyko śmierci związane z zakażeniem. Dlatego też

właściwa terapia antybiotykami ma szczególne znaczenie dla funkcjonowania OIT. Racjonalna terapia antybiotykowa wymaga: określenia potencjalnego zakażenia i jego ogniska, oceny prawdopodobnego patogenu wywołującego zakażenie, doboru odpowiedniego antybiotyku na podstawie badań mikrobiologicznych oraz informacji na temat farmakokinetyki, farmakodynamiki oraz farmakoekonomiki.

Bardzo często szybkość zastosowania antybiotyku u pacjenta OIT może decydować o jego przeżyciu. Międzynarodowe wytyczne postępowania w ciężkiej sepsie i wstrząsie septycznym (Surviving Sepsis Campaign 2012) zalecają jak najszybsze podanie dożylnie – zawsze w ciągu pierwszej godziny od rozpoznania ciężkiej sepsy lub wstrząsu septycznego – przynajmniej jednego antybiotyku aktywnego wobec prawdopodobnych patogenów bakteryjnych lub grzybiczych, o dobrej penetracji do domniemanego ogniska zakażenia [2]. Ponadto zalecają w ciągu sześciu godzin od pierwszego kontaktu z chorym ustalenie anatomicznej lokalizacji ogniska zakażenia. Leczenie deeskalacyjne, polegające początkowo na stosowaniu antybiotykoterapii o szerokim spektrum nie powinno trwać dłużej niż 3-5 dni, a po uzyskaniu danych na temat lekowrażliwości należy w razie potrzeby modyfikować leczenie w ramach stosowania antybiotykoterapii celowanej. Takie postępowanie ma duże znaczenie, gdyż nadużywanie antybiotyków o szerokim spektrum działania prowadzi do selekcji szczepów wysoce opornych. Niestety, coraz częściej u pacjentów OIT są identyfikowane szczepy: MRCoNS (metycylinooporny koagulazoujemny gronkowiec), MRSA (gronkowiec metacylinooporny), VISA/VRSA (gronkowiec złocisty o pośredniej wrażliwości i oporności na wankomycynę), VRE (enterokoki odporne na wankomycynę), *Enterobacteriaceae* ESBL (beta-laktamazy o poszerzonym spektrum działania), KPC (enzymy hydrolizujące karbapenemy), oporny na imipenem *Pseudomonas aeruginosa*, oporny na imipenem *Acinetobacter baumannii*; są one przyczyną niepowodzenia terapii deeskalacyjnej. Według „Sprawozdania z realizacji Narodowego Programu Antybiotyków” aż w 25% dodatnich posiewów krwi pacjentów przyjmowanych do szpitala z obrazem klinicznym wskazującym na zakażenie krwi lub sepsę występowały drobnoustroje typowe dla zakażeń szpitalnych, co oznacza, że w wyborze antybiotykoterapii empirycznej zakażeń stwierdzanych przy przyjęciu do szpitala należy (podobnie jak w przypadkach zakażeń szpitalnych) brać pod uwagę możliwość zakażenia patogenem o większej lekooporności [3].

Dokonując wyboru antybiotyku na podstawie wyników oznaczania wrażliwości drobnoustrojów, należy pamiętać, że od 1 maja 2012 roku, zgodnie z komunikatem Konsultanta Krajowego w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej z 18 kwietnia 2012 roku, obowiązującą w Polsce zalecenia EUCAST. Po otrzymaniu wyniku lekooporności trzeba brać pod uwagę również to, że miarą skuteczności antybiotyku w zwalczaniu drobnoustroju jest współczynnik MBQ, czyli stosunek wartości granicznej stężenia antybiotyku dla szczepu wrażliwego (*breakpoint*) do wartości najmniejszego stężenia hamującego (MIC), dlatego do wyboru odpowiedniego antybiotyku nie wystarczy sam wynik z określonymi wartościami MIC, ale również należy korzystać z tabel zawierających wartości *breakpoints*. Im wyższy współczynnik MBQ, tym większa skuteczność terapeutyczna antybiotyku [4,5].

Pomimo zastosowania odpowiedniego leku czasem terapia nie wywołuje pożądanego skutku. Niepowodzenie może wynikać z zastosowania zbyt małej dawki leku. Dawkowanie antybiotyku można określić na kilogram masy ciała (aminoglikozydy, glikopeptydy, amfoterycyna) lub według specyfikacji produktu dla standardowej masy pacjenta (ok. 70 kg). Dawki dla pacjentów otyłych należy modyfikować w zależności od tego, czy antybiotyk jest lipofilny czy hydrofilny. Antybiotyki lipofilne mają dużą objętość dystrybucji, trzeba więc obliczyć dawkę według aktualnej masy ciała. Antybiotyki hydrofilne mają ograniczoną objętość dystrybucji i należną dawkę ustala się według idealnej masy ciała. Podział antybiotyków z uwzględnieniem ich hydrofilności oraz lipofilności zawiera tabela I.

Tabela I. Podział antybiotyków według rozpuszczalności

Table I. Distribution of antibiotics by solubility

Antybiotyki lipofilne	Antybiotyki hydrofilne
Makrolidy	β-laktamy
Fluorochinolony	Glikopeptydy
Tetracykliny	Aminoglikozydy
Linezolid	Polimyksyny
Ryfampicyna	Fosfomycyna
Linkozamidy	
Tigecyklina	
Trimetoprim/ Sulfametoksazol	

Inną przyczyną braku skuteczności terapii u pacjentów OIT jest niewystarczające stężenie antybiotyku w miejscu infekcji, mogące mieć związek zarówno

ze stanem klinicznym pacjenta, jak i postępowaniem leczniczym. Wstrząs u pacjenta niezależnie od etiologii powoduje centralizację krążenia i prowadzi do niedostatecznego ukrwienia tkanek, również w ognisku zakażenia, ucieczka płynów do przestrzeni pozanaczyniowej lub drenaż płynów wysiękowych wiąże się z ubytkiem antybiotyków, intensywna płynoterapia powoduje zwiększenie objętości dystrybucji (V_d) i obniżenie się ciśnienia onkotycznego (hipoalbuminemia), co w wypadku antybiotyków silnie wiążących się z białkami krwi przyczynia się do skrócenia okresu półtrwania, a terapia nerkozastępcza zwiększa wydalanie antybiotyku. Biorąc pod uwagę te czynniki, należy odpowiednio modyfikować dawkę/sposób podawania antybiotyków. Pacjentom w OIT antybiotyki są podawane drogą dożylną, która eliminuje problemy związane z wchłanianiem leków. Preferowaną metodą podawania antybiotyków w OIT, szczególnie jeśli efekt bakteriobójczy zależy od czasu działania leku, jest wlew ciągły [6-8]. Stosowane antybiotyki powinny być podawane w maksymalnych dawkach, a ich spektrum powinno obejmować florę bakteryjną uznaną za prawdopodobną przyczynę zakażenia. W praktyce obserwujemy ciągły wzrost wartości MIC. Obecnie dotyczy to głównie glikopeptydów, karbapenemów oraz niektórych cefalosporyn. Skuteczność przeciwbakteryjna zależy między innymi od stężenia, które antybiotyki osiąga w zakażonych tkankach. Warto pamiętać, że w przebiegu wstrząsu septycznego stężenie antybiotyku w surowicy nie musi odpowiadać jego stężeniu w miejscu zakażenia, co więcej, może ono być kilkakrotnie niższe.

Gorsza penetracja do tkanek wynika z naczynioobkurczającego działania amin katecholowych oraz zwiększenia wolemii przez przetaczane płyny. Trzeba również zauważyć, że w hiperdynamicznej fazie wstrząsu septycznego zmniejsza się stężenie antybiotyków w surowicy, ponieważ faza ta wiąże się ze zwiększonym wydalaniem leków w związku z zwiększonym klirenssem nerkowym [9].

Odpowiednie stężenie antybiotyków można osiągnąć przez zwiększenie dawki leku, jednak wraz ze wzrostem dawki może się zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. Alternatywną metodą zwiększenia skuteczności terapeutycznej antybiotyków beta-laktamowych oraz wankomycyny jest zastosowanie ciągłego wlewu dożylnego zamiast dawek wielokrotnych [10]. Natomiast jeśli beta-laktamy oraz karbapenemy stosuje się u pacjentów z ciężką sepsą wywołaną przez bakterie Gram(-), to wlew ciągły powinien być preferowaną metodą podawania tych antybiotyków. Argumentem

za stosowaniem beta-laktamów we wlewie ciągłym jest również to, że ich skuteczność nie wzrasta, jeżeli wartość MIC zostanie przekroczona 4-5 krotnie. A zatem, jeżeli podajemy antybiotyki w bolusie, to przekroczenie wartości MIC 4-5 razy nie wiąże się ze zwiększeniem działania przeciwbakteryjnego, natomiast wzrasta ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Najwięcej danych klinicznych na temat wlewu ciągłego dotyczy meropenemu, piperacyliny z tazobaktamem, ceftazydymu i cefepimu. W czasie stosowania antybiotyków beta-laktamowych nie obserwujemy klinicznie istotnego efektu poantybiotycznego (PAE), natomiast jeśli te leki są podawane w sposób przerywany, to pomiędzy podaniami ich stężenie nawet przez dłuższy czas może być poniżej MIC, co powoduje nieskuteczność takiej terapii, szczególnie w przypadku infekcji bakteriami Gram(-). Należy również zauważyć, że u pacjentów OIT leczonych antybiotykami beta-laktamowymi powinno się dążyć do tego, aby stężenie antybiotyku w całym przedziale dawkowania było wyższe od wartości MIC [7].

W trakcie podawania antybiotyku we wlewie ciągłym należy zwracać baczną uwagę na stabilność roztworów w trakcie trwania wlewu. Trzeba pamiętać, że stabilność leków oryginalnych i generycznych może być różna, to zaś oznacza, że nie jest możliwa ich zamiana w czasie terapii (tabela II).

Lekiem, który zaleca się podawać w postaci wlewu ciągłego, jest wankomycyna. Ma to związek z narastaniem oporności gronkowców na ten antybiotyki i koniecznością osiągnięcia u pacjentów leczonych z powodu zapalenia płuc jego stężenia w surowicy rzędu 20-30 $\mu\text{g/ml}$. Uważa się, że stężenie wankomycyny na poziomie terapeutycznym może zapewnić dożylny wlew. Ponadto podawanie wankomycyny we wlewie ciągłym zapobiega wystąpieniu zespołu „czerwonego człowieka”, mającego związek z uwalnianiem histaminy przez antybiotyki. Wlew ciągły wankomycyny zmniejsza również ryzyko wystąpienia nefrotoksyczności [11].

W celu obniżenia kosztów leczenia w praktyce klinicznej antybiotyki są również podawane wyłącznie drogą enteralną lub w ten sposób jest kontynuowana terapia dożylna (terapia sekwencyjna).

Istotny jest sposób podawania antybiotyków zależnie od efektu ich działania. Możemy wyróżnić antybiotyki, których skuteczność zależy: od czasu działania, od stężenia maksymalnego albo od pola pod krzywą. Efekt antybiotyku czasozależnego ($T > \text{MIC}$) wynika z utrzymywania się jego stężenia w surowicy powyżej

Tabela II. Stabilność wankomycyny w zależności od preparatu (dane według charakterystyki produktów dostępnych na <http://www.urpl.gov.pl>)

Table II. Stability of vancomycin, depending on the preparation (data according to the product characteristics)

Acviscin	Stwierdzono stabilność rozcieńczonego produktu przez 48 godzin w 25°C.
Edicin	Przygotowany roztwór może być przechowywany maks. przez 24 godziny.
Vancomycin Kabi	Zużyć natychmiast po rozcieńczeniu.
Vancomycinum NRIM	Produkt należy podać natychmiast.
Vancomycin Billev	Zachowuje trwałość przez 24 godziny w temperaturze 25°C.
Vancomycin CNP Pharma	Przyrządzony roztwór należy stosować natychmiast.
Vancomycin Mylan	Stwierdzono stabilność przez 48 godzin w temperaturze 25°C.
Vancomycin Pharma Swiss	Udowodniono stabilność do 48 godzin \leq 25°C.

Tabela III. Wskaźniki efektywności farmakokinetycznej i farmakodynamicznej [12]

Table III. Indexes pharmacokinetic and pharmacodynamic efficiency [12]

Działanie	Antybiotyk	Skuteczne wartości PK/PD u pacjentów krytycznie chorych
zależne od stężenia, przedłużony efekt poantybiotykowy	aminoglikozydy fluorochinolony ketolidy metronidazol	C_{max}/MIC : 10 AUC/MIC : > 125 AUC/MIC : nieokreślone AUC/MIC : > 70
zależne od czasu, minimalny efekt poantybiotykowy	β -laktamy fosfomycyna linezolid	$T > MIC$: 70–100% $T > MIC$: 60–70% $T > MIC$ 85%; $AUC/MIC > 80$
zależne od czasu, efekt poantybiotykowy umiarkowany do przedłużonego	wankomycyna makrolidy azytromycyna klindamycyna tigecyklina	AUC/MIC : 400 $T > MIC$: nieokreślone AUC/MIC : nieokreślone $T > MIC$: nieokreślone AUC/MIC : nieokreślone

wartości MIC. Czas działania antybiotyku przekraczający wartość MIC wpływa na skuteczność terapii, dlatego powinno się stosować wydłużone wlewy takich leków (do trzech godzin) lub wlewy ciągle. Efekt działania antybiotyku zależy od stężenia maksymalnego w surowicy (C_{max}/MIC) wynika z maksymalnego przekroczenia wartości MIC przez stężenie leku. Tak wysokie stężenie uzyskujemy, stosując pojedyncze duże dawki leku. W wypadku niektórych antybiotyków istotna jest wielkość pola pod krzywą w czasie 24 godzin w stosunku do wartości MIC (AUC/MIC). W związku z tym jest konieczne podanie jak największej ilości antybiotyku. Możliwe jest podawanie leku we wlewie ciągłym, wlewie przedłużonym lub w formie wielokrotnych infuzji. Należy jednak pamiętać, że obecnie w związku z oszczędnościami w placówkach zdrowia często mamy do czynienia z różnymi preparatami tego samego leku; mogą one po odpowiednim rozcieńczeniu szybko utracić stabilność chemiczną

w przygotowanym roztworze, w związku z tym nie powinny być stosowane w formie wydłużonego lub ciągłego wlewu, ponieważ taka terapia jest mniej skuteczna lub nawet nieskuteczna (tabela II). Ponadto na skuteczność działania antybiotyków wpływa PAE, czyli zahamowanie rozwoju bakterii w ciągu kilku godzin od kontaktu z antybiotykiem. Dokładna ocena zależności farmakokinetycznych (stopień absorpcji, stężenie leku w organizmie, biologiczny okres półtrwania, metabolizm, wydalanie) oraz farmakodynamicznych (MIC, efekt działania antybiotyku, PAE) umożliwia skuteczną terapię antybiotykami. Informacje na ten temat są podane w tabeli III.

Efekt terapeutyczny antybiotyków aminoglikozydowych oraz chemioterapeutyków z grupy fluorochinolonów jest zależny od stosunku C_{max}/MIC i powinien wynosić 10-12. Leki z tej grupy, jak wspomniano powyżej, wykazują efekt poantybiotykowy, który w wypadku aminoglikozydów może trwać

nawet powyżej trzech godzin, a zatem podawanie antybiotyków z tej grupy w formie wlewu ciągłego nie jest zalecane.

Dla antybiotyków parametry farmakokinetyczne (PK) są związane z czynnikami farmakokinetycznymi (PK) dotyczącymi zdolności zabijania drobnoustrojów lub hamowania ich wzrostu. Na podstawie badań eksperymentalnych ustalono trzy parametry PK/PD określające profil działania różnych grup antybiotyków:

- C_{max}/MIC – stosunek szczytowego stężenia leku uzyskanego po pojedynczej dawce, czyli C_{max} (mg/L), do minimalnego stężenia hamującego MIC;
- AUC_{24}/MIC – stosunek pola pod krzywą zależności zmian stężenia leku we krwi od czasu w ciągu 24 godzin, tj. AUC_{24} (mg·h/L), do MIC;
- $T > MIC$ (%) – czas, w którym stężenie leku we krwi pozostaje powyżej MIC.

Wskaźnik AUC/MIC często służy do oceny skuteczności działania antybiotyków zależnych od stężenia, dlatego też niektórzy autorzy używają go jako uniwersalnego wskaźnika.

Zgodnie z farmakologiczną charakterystyką podawanych antybiotyków wielkość i natężenie ich aktywności bakteriobójczej zależy z jednej strony od stężenia leku w miejscu zakażenia, z drugiej zaś od gęstości i fazy wzrostu drobnoustrojów oraz MIC. Zmiana w zakresie któregośkolwiek z tych czynników może wpływać na aktywność przeciwdrobnoustrojową antybiotyków, a więc na kliniczny wynik leczenia. Z punktu widzenia farmakodynamicznego różne grupy antybiotyków mogą wykazywać różne działania przeciwbakteryjne. W celu zwiększenia skuteczności terapii antybiotykami, których aktywność jest zależna od stężenia (np. aminoglikozydy), należy podawać raz na dobę w dużych dawkach, tak aby w praktyce uzyskać stosunek $C_{max}/MIC > 8-10$. Natomiast dla chemioterapeutyków przeciwbakteryjnych, których efekt działania przeciwdrobnoustrojowego zależy od AUC (np. fluorochinolony), optymalną wartość AUC/MIC osiąga się, stosując wysokie dawki leków o długim $t_{0,5}$ lub zwiększając częstość dawkowania. Uważa się, że dla infekcji o mniejszym nasileniu oraz u chorych z prawidłową odpornością wartość ta powinna wynosić 25–30, natomiast dla zakażeń wywołanych przez florę Gram(+) – 40. W ciężkich zakażeniach u pacjentów z zaburzeniami układu immunologicznego skuteczność kliniczną osiąga się, jeśli stosunek AUC/MIC

wynosi około 125, natomiast w infekcjach o etiologii Gram(-) optymalna terapia ma miejsce, jeżeli stosunek AUC/MIC zawiera się w granicach 125–500. Większość antybiotyków aminoglikozydowych oraz fluorochinolonów wykazuje silny efekt poantybiotykowy w odniesieniu zarówno do drobnoustrojów Gram(+), jak i Gram(-), to powoduje, że wartość stężenia minimalnego C_{min} (stężenie mierzone tuż przed podaniem kolejnej dawki) może być poniżej MIC.

W wypadku antybiotyków, których efekt jest zależny od czasu, a nie od stężenia, takich jak np. beta-laktamy, makrolidy, czas utrzymywania się efektywnego stężenia powyżej MIC ($T > MIC$) powinien stanowić dla drobnoustrojów Gram(+) 30–40% przedziału dawkowania a dla Gram(-) minimum 60–70%. Maksymalny efekt bakteriobójczy tych antybiotyków obserwowano, jeśli czas ten wynosił około 100%, i taki $T > MIC$ zaleca się u chorych w ciężkim stanie ogólnym. W praktyce poprawę skuteczności leczenia antybiotykami zależnymi od czasu uzyskuje się po zwiększeniu ich stężenia 4–5 razy powyżej MIC. Antybiotyki tej grupy, z wyjątkiem karbapenemów, wywołują efekt poantybiotykowy, ale tylko w odniesieniu do bakterii Gram(+). Wynika z tego, że należy unikać zbyt niskich wartości stężenia minimalnego, ponieważ drobnoustroje wykazują tendencję do szybkiego ponownego wzrostu przy stężeniu poniżej MIC. A zatem stosowanie antybiotyków, których efekt jest zależny od czasu, a nie stężenia, wiąże się ze zwiększeniem częstości podawania kolejnych dawek leku (3–6 x/d) lub podawaniem ich w krótkotrwałych lub ciągłych wlewach dożylnych. W praktyce parametry farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD) można obliczyć i wyrazić je w postaci poniższych wzorów matematycznych.

$$\%T > MIC = \ln \frac{\text{dawka}}{V_d \cdot MIC} \frac{t_{0,5}}{0,693} \frac{100}{\tau}$$

$$AUC_{24}/MIC = \frac{\text{dawka}}{V_d \cdot MIC} \frac{t_{0,5}}{0,693} \frac{24}{\tau}$$

gdzie: dawka – dawka leku [mg];

$t_{0,5}$ – biologiczny okres półtrwania leku [h];

τ – przedział dawkowania [h] (np. co 6 godz. $\tau = 6$ h);

V_d – objętość dystrybucji [L/kg];

MIC – minimalne stężenie hamujące [mg/L].

Dla wszystkich trzech parametrów PK/PD kluczowym czynnikiem skuteczności leczenia jest odniesienie ich wartości do MIC patogenów, które spowodowały zakażenie.

Dane kliniczne wskazują, że obecnie w związku ze wzrostem oporności na antybiotyki jest konieczne racjonalne prowadzenie terapii antybakteryjnej. Wymaga to zarówno prawidłowego doboru antybiotyków, z uwzględnieniem ich parametrów farmakokinetycznych, jak i optymalnej strategii dawkowania.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Jakub Januszek

Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii Nr 1

IV Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Szpital Uniwersytecki

ul. Śniadeckich 10; 31-531 Kraków

☎ (+48 12) 424 70 00

✉ jakub_januszek@o2.pl

Piśmiennictwo

1. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM i wsp. Prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA 1995; 274(8):639-44.
2. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2012.
3. Hryniewicz W, Kravanja M, Ozorowski T. Sprawozdanie z realizacji Narodowego Programu Antybiotyków. <http://www.antybiotyki.edu.pl>
4. <http://www.eucast.org>
5. <http://www.korld.edu.pl>
6. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K; EPIC II Group of Investigators: International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA 2009;302(21):2323-9.
7. Roberts JA, Webb S, Paterson D, Ho KM, Lipman J. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics. Crit Care Med 2009;37(6):2071-8.
8. Alvarez-Lerma F, Grau S. Management of antimicrobial use in the intensive care unit. Drugs 2012;72(4):447-70.
9. Rybicki Z. Intensywna terapia dorosłych, Kompendium. Lublin: Makmed; 2011.
10. Hryniewicz W, Kravanja M, Ozorowski T. Sprawozdanie z realizacji Narodowego Programu Antybiotyków. <http://www.antybiotyki.edu.pl>
11. Nightingale CH, Ambrose PG, Drusano GL i wsp. Antimicrobial Pharmacodynamics in theory and clinical practice. Informa Healthcare, New York 2007.
12. Mozayani A, Raymon L. Handbook of drug interactions . A clinical and forensic guide. Humana Press . New York 2012
13. Rahall JJ. Novel antibiotic combinations against infections with almost completely resistant *P. aeruginosa* and *A. baumani*. Clin Infect Dis 2006;43(2):S95-9.