

ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 18.02.2015 • Poprawiono/Corrected: 10.03.2015 • Zaakceptowano/Accepted: 15.03.2015

© Akademia Medycyny

Cefamandol w profilaktyce okołoperacyjnej
Cefamandole in perioperative prophylaxis**Edyta Szalek**

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

**Streszczenie**

Głównym celem profilaktycznego stosowania antybiotyków w chirurgii jest zmniejszenie odsetka zakażeń ran operacyjnych. Najważniejsze zasady takiej antybiotykoterapii uwzględniają stosowanie leków przeciwbakteryjnych rzadko stosowanych w leczeniu i o wąskim zakresie działania, lecz aktywnych wobec głównych czynników etiologicznych. Sposób podania antybiotyku powinien zapewniać wysokie stężenie w operowanej tkance oraz działanie bakteriobójcze leku. Cefamandol, obok cefazoliny, jest najczęściej stosowanym antybiotykiem w profilaktyce okołoperacyjnej. Działa bakteriobójczo i jest aktywny wobec gronkowców wrażliwych na metycylinę oraz wobec większości pozaszpitalnych bakterii Gram-ujemnych. Antybiotyk stosowany jest m.in. w profilaktyce operacji naczyniowych (resekcja, protezy), operacji ortopedycznych, operacji w obrębie żołądka i dwunastnicy, pęcherzyka żółciowego, na jelicie grubym, na sercu ze sternotomią. *Anestezjologia i Ratownictwo 2015; 9: 81-86.*

Słowa kluczowe: cefamandol, profilaktyka okołoperacyjna

Abstract

The main goal of prophylactic use of antibiotics in surgery is to reduce the percentage of infections in operative wounds. The most important rules of this antibiotic therapy include the application of antibacterial drugs which are rarely used in therapy and which have a narrow range of effect, but they are active against the chief etiological factors. The method of antibiotic administration should ensure its high concentration in the tissue undergoing the surgery and bactericidal effect of the drug. Along with cefazolin, cefamandole is the most frequently used antibiotic in perioperative prophylaxis. It has a bactericidal effect and it is active against methicillin-sensitive staphylococci and most community-acquired Gram-negative bacteria. The antibiotic is used for prophylaxis in vascular surgeries (resection, prostheses), orthopaedic surgeries, gastric and duodenal surgeries, gall bladder surgeries, colon surgeries and cardiac surgeries combined with sternotomy. *Anestezjologia i Ratownictwo 2015; 9: 81-86.*

Keywords: cefamandole, perioperative prophylaxis

Głównym celem profilaktycznego stosowania antybiotyków w chirurgii jest zmniejszenie odsetka zakażeń ran operacyjnych. Ich klasyfikacja z roku 1964, wg Amerykańskiej Narodowej Akademii Nauk (ang. *National Academy of Sciences*) i Narodowej Rady Badań (ang. *National Research Council*), uwzględnia następujący podział:

- rany czyste - zabieg planowy; rana pierwotnie zamknięta; bez urazu, bez cech zakażenia i procesu zapalnego w polu operacyjnym, bez naruszenia przewodu pokarmowego, dróg moczowo-płciowych, dróg oddechowych, jamy ustnej i gardła; bez złamania zasad aseptyki;
 - rany czyste-skażone - zabieg z kontrolowanym

otwarcie dróg moczowych, dróg oddechowych, przewodu pokarmowego, bez wyraźnej kontaminacji ich treścią; zabiegi na drogach żółciowych bez cech ich zakażenia; zabiegi z dostępem przez błonę śluzową jamy ustnej i gardła; zabiegi czyste, wykonywane w trybie pilnym; reoperacja w ciągu 7 dni po zabiegu czystym; uraz tępy;

- rany skażone - otwarta rana pourazowa; zabieg wykonany z naruszeniem zasad aseptyki; proces zapalny inny niż zakażenie w polu operacyjnym; penetrujący uraz w czasie < 4 godz. od zabiegu; przewlekła rana do pokrycia przeszczepem;
- rany brudne - penetrujący uraz > 4 godz. od zabiegu; zabiegi wykonywane na tkance martwiczej; w polu operacyjnym cechy zakażenia; przedoperacyjna perforacja przewodu pokarmowego, dróg żółciowych, dróg oddechowych [1].

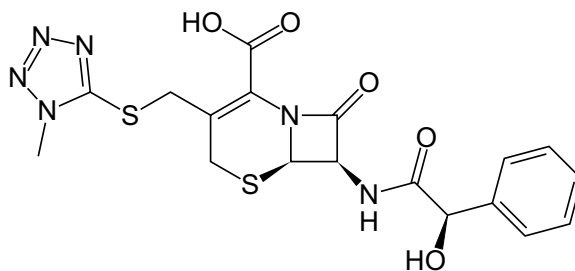
Użycie antybiotyku w ranach czystych i czysto-skażonych, dla których ryzyko zakażenia wynosi odpowiednio < 2% i < 10%, traktuje się jako profilaktykę. Antybiotykoterapię zastosowaną w ranach skażonych i brudnych określamy jako leczenie. W przypadku ran skażonych zakażenia dotyczą 20% przypadków, ran brudnych – aż 40% pacjentów. Generalną zasadą przy wyborze leków przeciwbakteryjnych w profilaktyce okołoperacyjnej jest uwzględnienie antybiotyków rzadko stosowanych w terapii i o wąskim zakresie działania, lecz aktywnych wobec głównych czynników etiologicznych, tj. gronkowców w większości wrażliwych na metycylinę, bakterii Gram-ujemnych (gł. *Enterobacteriaceae*) i bakterii beztlenowych [1-3]. Podanie antybiotyku powinno zagwarantować efektywne stężenie w tkankach przede wszystkim w trakcie operacji i w ciągu 3-4 godzin od jej zakończenia. Jeżeli od podania pierwszej dawki antybiotyku upłynął czas 1-2 x $t_{0,5}$ (biologiczny okres półtrwania), to w przedłużających się zabiegach powinna być podana kolejna dawka leku. W przypadku cefalosporyn krótko działających najniższy odsetek zakażeń (liczba zakażeń/liczba zabiegów) odnotowano przy profilaktycznym podaniu leku w czasie 0-30 min przed nacięciem powłok [1].

W profilaktyce zakażeń chirurgicznych wykorzystuje się najczęściej następujące antybiotyki:

- cefalosporyny I generacji (np. cefazolina),
- cefalosporyny II generacji (np. cefamandol),

- amoksycylina/kwas klawulanowy,
- klindamycyna,
- metronidazol,
- ciprofloksacyna,
- wankomycyna [2-4].

W aktualnych rekomendacjach dotyczących profilaktyki przeciwbakteryjnej przed operacjami często sugerowane są cefazolina i cefamandol, lecz cefamandol ma szersze spektrum działania przeciwbakteryjnego [5]. Cefamandol (rycina 1) należy do cefalosporyn II generacji, które charakteryzują się szerokim zakresem działania wobec bakterii Gram-ujemnych i wyższą, w porównaniu do cefalosporyn pierwszej generacji, opornością na beta-laktamazy. Wykazują też działanie na ziarniaki Gram-dodatnie, w tym gronkowce odporne na penicylinę, ale wrażliwe na metycylinę. Duża oporność cefamandolu na beta-laktamazy wynika z obecności grupy metylotiotetrazolowej (MTT) [2,6,7]. Bakteriobójcze działanie antybiotyku wynika z hamowania biosyntezy ściany komórkowej bakterii.



Rycina 1. Budowa chemiczna cefamandolu
Figure 1. Chemical structure of cefamandole

Cefamandol jest podawany pozajelitowo (domięśniowo i dożylnie), ponieważ nie wchłania się po podaniu doustnym. Lek charakteryzuje się korzystnymi parametrami farmakokinetycznymi, które przedstawiono w tabeli 1. Krótki biologiczny okres półtrwania antybiotyku ($t_{0,5}$) po podaniu dożylnym (32 min) i domięśniowym (60 min) wskazuje na sprawną eliminację leku z organizmu. Lek jest wydalany głównie z moczem, dlatego w przypadku pacjentów z niewydolnością nerek należy dawkowanie cefamandolu prowadzić w oparciu o klirens kreatyniny [6,8]. Lek dobrze penetruje do wydzieliny drzewa oskrzelowego, płynu opłucnowego, żółci, kości i krwi płodowej [6]. Skuteczność cefamandolu, jak wszystkich antybiotyków beta-laktamowych, jest determinowana czasem

utrzymywania się stężenia powyżej minimalnego stężenia hamującego - MIC ($T > MIC$). W przypadku antybiotyków „czasowo – zależnych”, czas utrzymywania się efektywnego stężenia powyżej MIC ($T > MIC$) zależy od patogenów. Dla drobnoustrojów G (+) powinien stanowić 30-40%, a dla G (-): minimum 60-70% okresu pomiędzy dawkami. Maksymalny efekt bakteriobójczy tych antybiotyków obserwuje się, gdy czas ten wynosi ok. 100% (taki $T > MIC$ zaleca się u chorych w ciężkim stanie ogólnym). Poprawę skuteczności leczenia antybiotykami „czasowo-zależnymi” uzyskuje się zwiększając ich stężenie 4-5 razy powyżej MIC [9-11]. Klepetko i wsp. w badaniu u pacjentów z pomostowaniem aortalno-wieńcowym (ang. *aortocoronary bypass surgery*) wykazują, że na skutek hemodylucji - obserwowanej u operowanych w wyniku zastosowania krążenia pozaustrojowego (ang. *extracorporeal circulation* – ECC) - może dochodzić do spadku stężenia cefamandolu poniżej MIC dla patogenów odpowiedzialnych za infekcje pooperacyjne, szczególnie gdy zabieg trwa powyżej 4 godzin. W ciągu 10 minut po zastosowaniu ECC zaobserwowano redukcję stężenia antybiotyku ze 110,96 ($\pm 40,29$) do 70,89 ($\pm 34,65$) mg/l, a po 4 godzinach rejestrowano zaledwie 16,80 ($\pm 9,32$) mg/l [12]. Dlatego istotne jest podanie kolejnej dawki antybiotyku przy dłuższych zabiegach operacyjnych.

Tabela 1. Parametry farmakokinetyczne cefamandolu [6]

Table 1. Pharmacokinetic parameters of cefamandole [6]

t_{max}	<i>i.m.</i> 0,5-2,0 h
f	56-78 %
V_d	0,16-0,25 L/kg
$t_{0,5}$ (<i>i.v.</i>)	32 min
$t_{0,5}$ (<i>i.m.</i>)	1 h
$t_{0,5}$ (w niewydolności nerek)	8-24 h
u	65-85%
C_{sr} w moczu (dawka 500 mg <i>i.m.</i>)	254 mg/L
C_{sr} w moczu (dawka 1 g <i>i.v.</i>)	750 mg/L

t_{max} - czas wystąpienia stężenia maksymalnego we krwi; f - wiązanie z białkami; V_d - objętość dystrybucji; $t_{0,5}$ - biologiczny okres półtrwania; u - procent niezmiennego leku wydalany z moczem; C_{sr} - średnie stężenie; *i.m.* - podanie domięśniowe; *i.v.* - podanie dożylnie;

Profilaktykę zakażeń chirurgicznych z użyciem cefamandolu prowadzi się w oparciu o następujące dawkowanie:

- dorośli: 1-2 g dożylnie lub domięśniowo 30-60 minut przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie 1-2 g co 6 godzin przez 24-48 h,
- dzieci: 50-100 mg/kg mc./24 h w dawkach podzielonych co 4 -8 godzin [6].

Dokładne dawkowanie cefamandolu w profilaktyce chirurgicznej w zależności od rodzaju zabiegu przedstawia się następująco [2]:

- operacje na sercu ze sternotomią (chirurgiczne przecięcie mostka): 2 g co 6 godzin przez 2-3 doby,
- operacje naczyniowe (resekcja, protezy): 2 g co 6 godzin przez 1-2 doby,
- operacje w obrębie żołądka i dwunastnicy: cefamandol 2 g + metronidazol 0,5 g od 3 do 4 dawek co 6-8 godzin,
- operacje pęcherzyka żółciowego: 2 g co 6 godzin przez 1 dobę,
- operacje na jelicie grubym: cefamandol 2 g (4 dawki) + metronidazol 1,5 g (1 dawka).

W zabiegach, gdy wymagane jest założenie opaski uciskowej, cefamandol powinien być podany ok. 5-10 min przed założeniem opaski [1,13,14].

Cefamandol znalazł także istotne zastosowanie w profilaktyce antybiotykowej zakażeń po operacjach ortopedycznych [15], w której preferowane są właśnie cefalosporyny I i II generacji. Jackowiak i wsp. w swoich badaniach z udziałem 100 pacjentów, u których podawano cefamandol profilaktycznie przed zabiegiem wszczepienia endoprotezy stawu biodrowego, wykazali bardzo dobrą tolerancję antybiotyku i jego wysoką skuteczność [16]. W tabeli 2 przedstawiono proponowaną profilaktykę okołoperacyjną cefamandolem według Krajowego Konsultanta w dziedzinie ortopedii i traumatologii narządu ruchu oraz Prezesa Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego [15]. Leczenie pacjentów z infekcją w obrębie narządu ruchu jest skomplikowane, czasochłonne, kosztowne i niekiedy wymaga wieloetapowych zabiegów operacyjnych, dlatego zastosowanie odpowiedniej profilaktyki zakażeń po operacjach ortopedycznych jest szczególnie istotne. Ryzyko miejscowego zakażenia istotnie rośnie przy zabiegach związanych z wszczepieniem implantu, gdy czas operacji przekracza dwie godziny, przy dodatkowych czynnikach ryzyka charakteryzujących pacjenta, m.in. takich jak cukrzyca, podeszły wiek, otyłość, zaburzenia immunologiczne, leczenie immunosupresyjne, choroba nowotworowa, niedożywienie, nosowe nosicielstwo *S. aureus* i MRSA (ang. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*,

Tabela 2. Proponowana profilaktyka okołoperacyjna cefamandolem według Krajowego Konsultanta w dziedzinie ortopedii i traumatologii narządu ruchu oraz Prezesa Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego [15]

Table 2. Suggested perioperative prophylaxis with cefamandole according to the National Consultant for orthopaedics and locomotor system traumatology and President of the Polish Society of Orthopaedics and Traumatology [15]

rodzaj operacji	dawka	droga podania
wszczepienie endoprotezy stawu biodrowego lub implantów kręgosłupowych	2,0 g w pojedynczej dawce lub co 8 h przez jedną dobę	dożylnie
wszczepienie endoprotez – innych niż stawu biodrowego	2,0 g w pojedynczej dawce lub co 8 h przez jedną dobę	dożylnie
operacje otwartego nastawienia i zespolenia złamań zamkniętych i otwartych I ¹ i II ² stopnia	2,0 g w pojedynczej dawce lub co 8 h przez jedną dobę	dożylnie
leczenie wyprzedzające dla operacji nastawienia i zespolenia złamań otwartych III ³ stopnia	2,0 g co 8 h, zależnie od stanu miejscowego 5-10 dni	dożylnie

¹ złamanie I stopnia: rana < 1 cm, minimalne zanieczyszczenie i uszkodzenie tkanek miękkich; ryzyko zakażenia: 0-2%

² złamanie II stopnia: rana > 1 cm, umiarkowanego stopnia uszkodzenie tkanek miękkich;

³ złamanie III stopnia: IIIA - ciężkie uszkodzenie tkanek miękkich i znaczna kontaminacja rany, właściwe pokrycie rany, ryzyko zakażenia: 5 - 10%; IIIB - ciężkie uszkodzenie tkanek miękkich i znaczna kontaminacja rany, niewłaściwe pokrycie rany, ryzyko zakażenia: 10-50%; IIIC - uszkodzenie tętnicy wymagające zaopatrzenia, ryzyko zakażenia: 25-50% [17].

gronkowiec złocisty oporny na metycylinę), reumatoidalne zapalenie stawów, przewlekła infekcja układu moczowo-płciowego, przewlekła niewydolność nerek, niewydolność wątroby, palenie tytoniu, narkotyki podawane dożylnie i inne [3,15].

Przydatność cefamandolu w profilaktyce okołoperacyjnej analizowano w licznych badaniach, często z porównaniem do innych antybiotyków. Wilson i wsp. wykazali u pacjentów porównywalną skuteczność cefamandolu (n = 54) i cefotaksymu (n = 54) w profilaktyce przed chirurgią dróg żółciowych [18]. W badaniu prospektywnym u pacjentów poddanych operacji na sercu ze sternotomią (n = 69), w którym porównywano trzy schematy dawkowania cefamandolu: jednorazowo 2 g lub 4 g lub dwukrotne podanie dawki 2 g, wykazano, iż utrzymanie stężeń antybiotyku powyżej MIC₉₀ (ang. *Minimal Inhibitory Concentration*) dla najczęściej występujących patogenów jest możliwe przy podaniu drugiej dawki leku. Takie postępowanie terapeutyczne najskuteczniej redukowało ryzyko infekcji bakteryjnej. Przy profilaktyce okołoperacyjnej opartej na jednorazowym podaniu dawki 2 g lub 4 g cefamandolu u pojedynczych pacjentów wystąpiło zapalenie płuc, wywołane przez *Hemophilus influenzae*, *Escherichia coli* i *Klebsiella ssp.*, ze względu na stężenia antybiotyku poniżej MIC₉₀ [19]. Dougherty i wsp. w badaniu prospektywnym, randomizowanym podwójnie zaślepionym u 150 pacjentów po cholecystektomii porównywali trzy schematy leczenia obejmujące

podanie w grupie 1: 1 g cefamandolu przedoperacyjnie i 4 × 1 g co 6 h po zabiegu, w grupie 2: 2 g cefamandolu przedoperacyjnie i 4 × 2 g co 6 h po zabiegu i w grupie 3: 2 g cefoksytyny przedoperacyjnie i 4 × 2 g co 6 h po zabiegu. Wszystkie postępowania terapeutyczne charakteryzowały się podobną skutecznością w zapobieganiu pooperacyjnych infekcji [20]. Hamsell i wsp. porównali natomiast w dożylniej profilaktyce okołoperacyjnej histerektomii u 51 pacjentek cefamandol oraz doksycylinę (badanie prospektywne, zaślepienie). 25 kobiet otrzymywało 5 g cefamandolu w 4 dawkach w przeciągu 18 godzin, a u 26 chorych podawano pojedynczą dawkę doksycykliny (200 mg). Zakażenia pooperacyjne w obu analizowanych grupach wynosiły odpowiednio 16% i 19,2% [21]. Interesujące wyniki uzyskano w retrospektywnym badaniu Maillet i wsp. [22], w którym oceniano skuteczność podania jednorazowego i wielokrotnego cefamandolu w profilaktyce okołoperacyjnej u pacjentów kardiochirurgicznych (n = 933). Jest to grupa pacjentów szczególnie narażona na poważne powikłania pooperacyjne, jak chociażby zapalenie wsierdzia (*endocarditis*), czy zakażenia głębokie (powięź, mięśnie). Czynniki istotnie zwiększające ryzyko powikłań infekcyjnych u tych chorych to: cukrzyca, przewlekła obturacyjna choroba płuc, niewydolność nerek, osteoporoza, zapalne choroby skóry, choroby z towarzyszącym upośledzeniem odporności, niewydolność mięśnia lewej komory serca z frakcją wyrzutową < 40% [23]. Badacze porównywali

podanie cefamandolu w pojedynczej dawce 1,5 g lub podanie wielokrotne w ciągu 24 godzin - 750 mg/6 h - w profilaktyce zakażeń miejsca operowanego (ZMO). Badanie wykazało porównywalność obu schematów dawkowania antybiotyku, a uwzględniając koszty takiej profilaktyki – podanie jednorazowe jest w oczywisty sposób korzystniejsze [22]. Przy wyborze leku przeciwbakteryjnego, docelowo skutecznego w profilaktyce ZMO, oraz ustalaniu jego dawkowania na pewno należy kierować się znajomością potencjalnych patogenów zakażających miejsce operowane oraz dodatkowymi czynnikami ryzyka, jak: czas trwania zabiegu, stosowanie krążenia pozaustrojowego, hipotermia, niewłaściwa kontrola temperatury ciała, poziomu glikemii, hemodylucja, małe stężenie hemoglobiny, zaburzenie perfuzji, hipotensja, hiperglikemia, czas mechanicznej wentylacji, przedłużony pobyt na oddziale intensywnej terapii i inne [22].

Cefamandol, obok cefazolin, jest najczęściej stosowanym antybiotykiem w profilaktyce okołoope-

racyjnej. Lek charakteryzuje się działaniem bakterio-bójczym wobec głównych czynników etiologicznych, a nieskomplikowana farmakokinetyka ułatwia jego dawkowanie przed i w trakcie operacji chirurgicznych. W licznych badaniach z udziałem zróżnicowanych grup pacjentów potwierdzono jego wysoką skuteczność i dobrą tolerancję, również w porównaniu do innych antybiotyków.

Konflikt interesów/Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 53

✉ szalekedyta@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Rekomendacje zalecane przez Konsultanta krajowego w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej Prof. dr hab. med. Walerię Hryniewicz oraz Konsultanta krajowego w dziedzinie chirurgii ogólnej Prof. dr hab. med. Jana Kuliga. Stosowanie antybiotyków w profilaktyce okołoooperacyjnej. Warszawa, 2011.
2. http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/stosowanie_antyb_21112011.pdf
3. Rybicki Z. Antybiotykoterapia w problematyce zakażeń szpitalnych. Makmed, Lublin 2013.
4. Woods RK, Dellinger EP. Current guidelines for antibiotic prophylaxis of surgical wounds. *Am Fam Physician* 1998;57(11):2731-40.
5. Stanowisko Zespołu Roboczego ds. wprowadzania zaleceń Europejskiego Komitetu ds. Oznaczenia Lekowrażliwości EUCAST w sprawie najczęściej zgłaszanych pytań dotyczących stosowania rekomendacji EUCAST 20 czerwca 2011.
6. de Lalla F. Surgical prophylaxis in practice. *J Hosp Infect* 2002;50(Suppl A):S9-12.
7. http://www.polfa-tarchomin.com.pl/wp-content/uploads/2013/05/Tarcefandol_proszek_1_g.pdf
8. Hryniewicz W, Meszaros J. Antybiotyki w profilaktyce i leczeniu zakażeń. Warszawa: PZWL; 2001.
9. Berkhout J, Visser LG, van den Broek PJ, van de Klundert JA, Mattie H. Clinical pharmacokinetics of cefamandole and ceftazidime administered by continuous intravenous infusion. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(6):1862-6.
10. Szalek E, Tomczak H, Smuszkiewicz P, Kamińska A, Grześkowiak E, Skóra M. Podstawowe wskaźniki PK/PD stosowane w antybiotykoterapii. *Anest Ratow* 2009;3:88-93.
11. Smuszkiewicz P, Szalek E, Tomczak H, Trojanowska I, Błaszczak M. Farmakokinetyczno-farmakodynamiczne zasady stosowania antybiotyków u chorych leczonych z powodu sepsy. *Anest Inten Terap* 2007;(3):166-74.
12. Smuszkiewicz P, Szalek E, Tomczak H, Grześkowiak E. Continuous infusion of antibiotics in critically ill patients. *Curr Clin Pharmacol* 2013;8(1):13-24.
13. Klepetko W, Georgopoulos A, Graninger W, Miholic J, Sandtner W. Perioperative cefamandole prevention in aortocoronary bypass operations: the course of serum levels in extracorporeal circulation. *Langenbecks Arch Chir* 1984;362(4):237-43.
14. Friedman RJ, Friedrich LV, White RL, Kays MB, Brundage DM, Graham J. Antibiotic prophylaxis and tourniquet inflation in total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1990;260:17-23.
15. Bannister G, Auchincloss J, Johnson D i wsp. The timing of tourniquet application in relation to prophylactic antibiotic administration. *J Bone Joint Surg Br* 1988;70:322-4.
16. Strony Krajowego Konsultanta w dziedzinie ortopedii i traumatologii narządu ruchu oraz Prezesa Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja. MEDSPORTPRESS* 2008; 4(6); Vol. 10, 396-41.

17. Jackowiak M, Buczkowski T. Cefamandole for perioperative prophylaxis in total hip alloplasty. *Chir Narzadów Ruchu Ortop Pol* 1997;62(1):55-8.
18. Rekomendacje zalecane przez Konsultanta krajowego w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej Prof. dr hab. med. Walerię Hryniewicz oraz Konsultanta krajowego w dziedzinie ortopedii i traumatologii narządu ruchu Prof. dr hab. med. Pawła Małdyka. Profilaktyka, diagnostyka i terapia zakażeń w ortopedii. Warszawa, 2013. http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/profilaktykadiagnostykaterapia25_11.indd.pdf
19. Wilson SE, Hopkins JA, Williams RA. A comparison of cefotaxime versus cefamandole in prophylaxis for surgical treatment of the biliary tract. *Surg Gynecol Obstet* 1987;164(3):207-12.
20. Menges T, Sablotzki A, Welters I, Wagner RM, Zickmann B, Gronau S i wsp. Concentration of cefamandole in plasma and tissues of patients undergoing cardiac surgery: the influence of different cefamandole dosage. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11(5):565-70.
21. Dougherty SH, Saltzstein EC, Peacock JB, Mercer LC. Cefamandole versus cefoxitin prophylaxis in patients undergoing cholecystectomy. *Am Surg* 1988;54(8):495-9.
22. Hemsell DL, Hemsell PG, Nobles BJ. Doxycycline and cefamandole prophylaxis for premenopausal women undergoing vaginal hysterectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1985;161(5):462-4.
23. Maillot JM, Thierry S, Oghina G, Besnerais P, Mesnildrey P, Bonnet N i wsp. Intraoperative vs 24-Hour Administration of Cefamandole to Prevent Deep Sternal Wound Infection and Endocarditis after Adult Cardiac Surgery. *OJAnes* 2013;3:383-7.
24. Montewka M, Skrzek A, Plewik D, Rudzki S, Wysokinski A, Koziół-Montewka M. Zakażenia miejsca operowanego – charakterystyka czynników ryzyka, endogennych źródeł zakażenia i metody zapobiegania. *Post Mikrobiol* 2012;51(3):227-35.