

Skuteczna antybiotykoterapia w infekcjach dróg oddechowych w czasie pandemii COVID-19

An effective antibiotic therapy in respiratory infections during the COVID-19 pandemic

Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Poza chorobą COVID-19 i wynikającymi z niej powikłaniami, nadal u pacjentów występują infekcje bakteryjne, szczególnie dróg oddechowych, które wymagają podania właściwego antybiotyku. W dobie pandemii wdrożenie odpowiedniej antybiotykoterapii jest dużo trudniejsze, szczególnie jeśli konsultacje opierają się na teleporadach. Dlatego w sytuacjach wątpliwych, warto rozważyć wykonanie antybiogramu, czy chociażby szybkich testów diagnostycznych do samodzielnego wykonania przez pacjenta (*point-of-care testing*, POCT), np. na obecność paciorkowców β -hemolizujących z grupy A, czy wykorzystać dodatkowe markery jak CRP (ang. *C Reactive Protein*), czy PCT (prokalcytonina). Nie należy też zapominać o prawidłowym dawkowaniu antybiotyków, co wynika z właściwości farmakokinetyczno-farmakodynamicznych (PK/PD) tych leków. Większość infekcji wymagających podania antybiotyku dotyczy dróg oddechowych. W infekcjach tych bardzo dobrze sprawdzają się penicyliny i cefalosporyny, dla których skuteczności ważną jest odpowiednia wartość wskaźnika $fT_{>MIC}$, który wynika z prawidłowego przedziału dawkowania. Antybiotyki beta-laktamowe, w porównaniu do innych grup leków przeciwbakteryjnych, charakteryzuje dobry profil bezpieczeństwa i co istotne dla pacjenta, mniejsza zdolność do wywoływania interakcji, zarówno z pożywieniem, jak i innymi lekami. W przypadku klarytromycyny, często stosowanego makrolidu, należy pamiętać o ryzyku licznych interakcji z lekami metabolizowanymi przy udziale CYP3A4. Stosowanie fluorochinolonów powinno być ograniczone tylko do sytuacji wyjątkowych, ze względu na poważne działania niepożądane, takie jak pęknięcia ścięgna, nieodwracalna neuropatia obwodowa, skutki uboczne dla zdrowia psychicznego, ale także interakcje z pokarmem i innymi lekami. W przypadku doksycykliny, która może być stosowana u dzieci powyżej 8. roku życia, warto pamiętać o nadwrażliwości na światło oraz interakcjach z pokarmem. (*Farm Współ 2021; 14: 41-46*) doi: 10.53139/FW.20211405

Słowa kluczowe: antybiotykoterapia, infekcje dróg oddechowych, COVID-19

Abstract

Apart from COVID-19 disease and the resulting complications, patients still develop bacterial infections, especially in the respiratory tract, which require an appropriate antibiotic therapy. Now, at the time of the COVID-19 pandemic, it is much more difficult to implement the right antibiotic therapy, especially if patients consult doctors on the telephone. Therefore, when in doubt, an antibiogram might be taken into consideration, or even quick diagnostic self-tests for patients (*point-of-care testing*, POCT), e.g. for the presence of group A beta-haemolytic streptococci, or additional markers, e.g. C-reactive protein (CRP) or procalcitonin (PCT). It is also necessary to remember about the right dosage of antibiotics due to the pharmacokinetic and pharmacodynamic (PK/PD) properties of these drugs. It is mostly respiratory infections that require antibiotic therapy. Penicillins and cephalosporins are very effective in these infections provided their dosage ensures the appropriate value of the $fT_{>MIC}$ index. In comparison with other groups of antibacterial drugs, beta-lactam antibiotics are characterised by a good safety profile. What is important for the patient, they are less likely to cause interactions, both with food and other drugs. Clarithromycin, which is a frequently used macrolide, involves the risk of multiple interactions with drugs metabolised by CYP3A4. Fluoroquinolones should be used only in exceptional circumstances due to serious adverse effects such as tendon ruptures, irreversible peripheral neuropathy, mental health problems as well as interactions with food and other drugs. Doxycycline may be used in children older than 8 years of age. Additionally, it is worth to remember about doxycycline-induced phototoxicity and interactions with food. (*Farm Współ 2021; 14: 41-46*) doi: 10.53139/FW.20211405

Key words: antibiotic therapy, respiratory tract infections, COVID-19

Pierwszy zarejestrowany przypadek COVID-19, za który odpowiedzialny był wirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego SARS-CoV-2 (ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) pochodził z Wuhan w Chinach i odnotowano go 8 grudnia 2019 roku. SARS-CoV-2 charakteryzuje się wysoką transmisyjnością, głównie drogą kropelkową (ang. *droplet transmission*), ale zwraca się także uwagę na inne możliwe drogi transmisji wirusa jak: droga aerozolu, droga kontaktu bezpośredniego i pośredniego, czy droga wertykalna (od matki na płód). Szybkemu szerzeniu się wirusa sprzyja także występowanie tzw. supersiewców, określanych też jako superroznośnicy (ang. *superspreaders*), a więc chorych, którzy są bardziej zakaźni, ponieważ emitują większą objętość aerozoli [1]. Większą ilość kropelek produkują osoby o wyższym wskaźniku masy ciała BMI (ang. *body mass index*), osoby starsze oraz pacjenci z wyraźnymi objawami infekcji. Płeć prawdopodobnie nie ma na to wpływu. Edwards i wsp. ustalili w dwóch badaniach, że 80% wydychanych kropelek pochodziło zaledwie od 18% badanych osób (najwięcej od osób starszych i jednocześnie otyłych) [2]. Co jednak istotne dla rozprzestrzenienia się wirusa, zakaźność chorych z COVID-19 pojawia się najczęściej 1-3 dni przed wystąpieniem u nich objawów, co niestety nie sprzyja zachowaniu odpowiednich środków ostrożności podczas kontaktów. Okres zakaźności chorego wynosi ok. 10 dni od wystąpienia objawów, a w przypadku pacjentów z infekcją o cięższym przebiegu – do 20 dni. Te orientacyjne ramy czasowe są o tyle istotne, że wykrycie u pacjenta wirusowego RNA, testem RT-PCR, po kilku tygodniach od choroby nie musi oznaczać jego zakaźności. Warto też dodać, że zakaźność nowych wariantów wirusa jest niestety zdecydowanie większa, co utrudnia opanowanie pandemii [1]. Wskaźnik, który pozwala dość dobrze określić rozprzestrzenienie się wirusa wyrażany jest wartością współczynnika reprodukcji wirusa R, który określa liczbę osób, które może zarazić jedna osoba [3].

Koronawirus SARS-CoV-2 powoduje dość nieswoiste objawy, przede wszystkim ze strony układu oddechowego, które pojawiają się 2-14 dnia po zakażeniu i do których należą: kaszel (najczęściej suchy), duszność oraz gorączka. Mogą także wystąpić: ból gardła, objawy ze strony układu nerwowego, jak nagła utrata węchu i smaku, ból głowy oraz objawy ze strony układu pokarmowego (biegunka, wymioty) [4,5]. Wirus wnika do komórek nosa i gardła poprzez recep-

tory ACE2 (enzym konwertujący angiotensynę typu II; ang. *angiotensin-converting enzyme 2*), które w dużych ilościach znajdują się także w pneumocytach, które są niszczone przez wirusa. Receptory ACE2 znajdują się także w śródbłonku naczyń krwionośnych, układzie nerwowym, układzie pokarmowym, skórze i innych tkankach, co determinuje mnogość i różnorodność objawów obserwowanych w przebiegu COVID-19 [1].

Mimo krótkiego czasu trwania pandemii w piśmiennictwie światowym ukazały się liczne publikacje dotyczące antybiotykoterapii w terapii COVID-19. Większość z nich opiera się na analizie wyników leczenia w niewielkich grupach pacjentów, co utrudnia jednoznaczną interpretację ze względu na dużą zmienność międzyosobniczą. W opracowaniu z dnia 25 kwietnia 2020 roku przygotowanym przez AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji), która jest opiniodawczo-doradcą jednostką organizacyjną, nadzorowaną przez ministra ds. zdrowia, omówiona jest tylko rola azytromycyny [6]. W kolejnym wydaniu tych opracowań niestety brakuje informacji na temat roli antybiotyków w kompleksowym postępowaniu terapeutycznym nad pacjentem z COVID-19 [7]. *Zalecenia diagnostyki i terapii zakażeń SARS-CoV-2* Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych uznają za zasadne wprowadzenie antybiotykoterapii w stadium 4 choroby, czyli stadium ostrej niewydolności oddechowej, kiedy stwierdza się brak efektów dotychczasowej farmakoterapii, konieczność wentylacji mechanicznej i wymóg intensywnej terapii. Jako ewentualną określa się antybiotykoterapię w stadium 2 i 3 choroby, czyli odpowiednio w stadium pełnoobjawowym i z niewydolnością oddechową [8]. Co do samej azytromycyny, w ww. *Zaleceniach* Towarzystwa czytamy, iż nie dowiedziono zasadności stosowania azytromycyny w terapii COVID-19 [8].

Poza pandemią COVID-19 i wynikającymi z niej powikłaniami, nadal u pacjentów występują infekcje bakteryjne, szczególnie dróg oddechowych, które wymagają podania właściwego antybiotyku. W dobie pandemii wdrożenie odpowiedniej antybiotykoterapii w bakteryjnych infekcjach dróg oddechowych jest dużo trudniejsze, jeśli konsultacje opierają się na teleporadach. Odróżnienie infekcji o etiologii bakteryjnej od wirusowej nie jest łatwe niekiedy podczas wizyt kontaktowych, a przy wizytach zdalnych z pacjentem jest tym bardziej trudne. Stąd w sytuacjach wątpliwych warto rozważyć szybkie testy diagnostyczne do samo-

dzielnego wykonania przez pacjenta (*point-of-care testing*, POCT). Podobnie jak przy testach ciążowych czy umożliwiających oznaczenie glukozy bądź hemoglobiny glikowanej, przy infekcjach dróg oddechowych tego typu testy znajdują już zastosowanie w szybkiej diagnostyce w kierunku zakażenia wirusem grypy typu A/B, wirusem RSV (ang. *respiratory syncytial virus*), wirusem SARS-CoV-2 oraz zakażenia paciorkowcami β -hemolizującymi z grupy A. Czułość tych testów jest coraz lepsza, co oznacza również mniejsze ryzyko błędu w ostatecznej diagnozie. Wynik pozytywny testu niewątpliwie może być istotnym wsparciem przy próbie różnicowania infekcji [9,10]. Wykorzystanie szybkich testów diagnostycznych w praktyce lekarzy pierwszego kontaktu rekomenduje również Prof. dr hab. Waleria Hryniewicz, ekspert i autorytet w zakresie antybiotykoterapii [11]. Innymi markerami, które pośrednio mogą wskazywać na bakteryjne podłoże infekcji, są leukocytoza we krwi, podwyższone CRP (białko C reaktywne; ang. *C Reactive Protein*) oraz wysokie wartości PCT (prokalcytoniny). Białko CRP jest czułym markerem stanu zapalnego, jednak mało swoistym [12,13]. Podwyższone wartości CRP obserwuje się w przebiegu chorób nowotworowych, autoimmunologicznych, w zawale serca czy w urazach. Na podstawie licznych badań wykazano jednak, że wartość CRP >100 mg/L w większości przypadków wskazywała na infekcję bakteryjną [9]. PCT jest dużo bardziej czułym markerem wskazującym na infekcję bakteryjną. PCT jest prekursorem kalcytoniny, a więc hormonu produkowanego przez komórki C tarczycy. Poziom tego białka we krwi u osoby zdrowej jest bardzo niski, często niewykrywalny. W odpowiedzi na zakażenie bakteryjne poziom PCT gwałtownie wzrasta, nawet kilka tysięcy razy. Szybkość wzrostu stężenia PCT we krwi w przypadku infekcji jest szybsza niż w przypadku CRP. Stężenie PCT powyżej 0,25 mg/L sugeruje, że infekcja bakteryjna jest prawdopodobna, a powyżej 0,5 mg/L – bardzo prawdopodobna. Wartość stężenia PCT dobrze koreluje z ciężkością infekcji o etiologii bakteryjnej. Co istotne, biologiczny okres półtrwania tego białka wynosi ok. 22-26 godzin, co oznacza, że wzrost ten nie zostanie przeoczony. Tylko nieznaczne podwyższenie stężenia PCT obserwuje się w chorobach o podłożu wirusowym, chorobach autoimmunologicznych czy nowotworowych. Warto też podkreślić, że wdrożenie prawidłowego antybiotyku powoduje widoczny spadek stężenia PCT we krwi, co jest potwierdzeniem skutecznego leczenia. Szereg

badania podkreśla, że wykorzystanie pomiarów PCT pozwala uniknąć niepotrzebnej antybiotykoterapii, a także utwierdzić się w prowadzeniu prawidłowego leczenia przeciwbakteryjnego [12,13].

Większość infekcji wymagających podania antybiotyku dotyczy dróg oddechowych. W infekcjach tych bardzo dobrze sprawdzają się penicyliny, cefalosporyny, czy makrolidy, jednak uwzględniając wysoką oporność m.in. pneumokoków na azytromycynę i klarytromycynę, którą rejestruje się w Polsce, należy poważnie ograniczyć ich stosowanie. Należy też pamiętać, że azytromycyna nie jest lekiem z wyboru w leczeniu zapalenia gardła i migdałków podniebnych, spowodowanych przez *Streptococcus pyogenes* [14]. Również podawanie fluorochinolonów w infekcjach dróg oddechowych nie jest często uzasadnione, a generuje powstawanie oporności, również na inne grupy antybiotyków [11]. Fluorochinolony stanowią cenną grupę leków przeciwbakteryjnych, jednak obarczoną licznymi, poważnymi działaniami niepożądanymi. Z najważniejszych należy wymienić ryzyko zapalenia ścięgna, pęknięcia ścięgna, nieodwracalnej neuropatii obwodowej, skutki uboczne dla zdrowia psychicznego (myśli samobójcze, zaburzenia pamięci, depresja, majaczenia i inne), zaburzenia widzenia, słuchu, węchu, smaku, działanie hiper- i/lub hipoglikemiczne [13,15]. Kwestie te poruszone były także podczas wysłuchania publicznego zorganizowanego przez Europejską Agencję leków w 2018 roku w sprawie antybiotyków chinolonowych i fluorochinolonowych [16]. Zgodnie z komunikatem DHPC(ang. *Direct Healthcare Professional Communication*) Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych kierowanym do fachowych pracowników ochrony zdrowia, z dnia 20 marca 2019r., nie zaleca się więc tej grupy leków w terapii m.in. zapalenia gardła, zapalenia migdałków, ostrego zapalenia zatok, w zaostrzeniach przewlekłego zapalenia oskrzeli i niepowikłanych zakażeniach układu moczowego [17]. Również EMA zaleca stosowanie fluorochinolonów tylko w wyjątkowych sytuacjach [18]. Dodatkowo należy pamiętać, że fluorochinolony powodują liczne interakcje, zarówno z lekami, suplementami diety i pożywieniem [19]. Także makrolidy wykazują szereg interakcji z innymi, równocześnie przyjmowanymi przez pacjenta lekami. Erytromycyna i klarytromycyna są znanymi inhibitorami glikoproteiny P oraz enzymu CYP3A4, który odpowiada za metabolizm większości

leków, m.in. tramadolu, fluoksetyny, alprazolamu, amiodaronu, nifedypiny, symwastatyny, atorwastatyny, sildenafilu [20]. Efektem tych interakcji może być znaczne podwyższenie stężenia leku we krwi i w efekcie nasilenie działań niepożądanych, np. rabdomiolizy w przypadku statyn. Azytromycyna nie powinna powodować interakcji farmakokinetycznych, choć sam producent leku informuje w charakterystyce produktu leczniczego, iż nie można wykluczyć takiego działania i zaleca ostrożność podczas łącznego stosowania z lekami metabolizowanym przez CYP3A4 i o wąskim indeksie terapeutycznym [14]. Z działań niepożądanych makrolidów warto wymienić częstoskurcz komorowy (*torsade de pointes*) [21].

Warto też podkreślić, iż w przypadku bakteryjnych infekcji dróg oddechowych u kobiet w ciąży najbezpieczniejsze będą penicyliny i cefalosporyny (tabela I). Z makrolidów najmniej bezpieczna jest klarytromycyna, która u zwierząt ciężarnych wykazywała działanie toksyczne. Leki przeciwbakteryjne, które nie powinny być stosowane w okresie ciąży to fluorochinolony (m.in. ryzyko artropatii u dziecka), czy doksycyklina (ryzyko m.in. żółto-brązowych przebarwień zębów). Doksycykliny nie należy także stosować u dzieci poniżej 8 r.ż. i masie ciała poniżej 50 kg. Ponadto należy pamiętać, że doksycyklina tworzy trudno rozpuszczalne kompleksy chelatowe z glinem, wapniem, żelazem i magnezem. Dawkowanie tej tetracykliny utrudnia także równoczesne przyjmowanie induktorów enzymatycznych (np. leki przeciwpadaczkowe), które przyspieszają jej metabolizm, co ostatecznie wpływa na ryzyko stężeń subterapeutycznych antybiotyku. Przy takich kombinacjach lekowych należy pamiętać o zmianie dawkowania leku (np. podwojenie dawki) [19]. W terapii ostrego zapalenia gardła i migdałków podniebiennych o etiologii paciorkowcowej zalecana jest fenoksymetylopenicylina. Przy reakcji nadwrażliwości nienatychmiastowej – cefadroksyl lub cefaleksyna, natomiast przy nadwrażliwości natychmiastowej na beta-laktamy – makrolidy. W ostrym bakteryjnym zapaleniu błony śluzowej nosa i zatok przynosowych sprawdzi się amoksycylina lub amoksycylina z kwasem klawulanowym, przy reakcji nadwrażliwości nienatychmiastowej na penicyliny – cefuroksym (aksetyl), a przy nadwrażliwości natychmiastowej na beta-laktamy – klarytromycyna z makrolidów, bądź moksyfloksacyna i lewofloksacyna z fluorochinolonów [9].

Tabela I. Bezpieczeństwo stosowania w okresie ciąży wybranych leków przeciwbakteryjnych, stosowanych w infekcjach górnych dróg oddechowych [22]

Table I. The safety of selected antibacterial drugs used in infections of the upper respiratory tract during pregnancy [22]

Lek przeciwbakteryjny	Grupa ryzyka wg klasyfikacji ADEC*
amoksycylina	A
amoksycylina z klawulanianem	B1
fenoksymetylopenicylina	A
cefaleksyna	A
cefuroksym	B1
ceftriakson	B1
klarytromycyna	B3
lewofloksacyna	B3
moksyfloksacyna	B3

*ADEC – ang. *Australian Drug Evaluation Committee*; Australijska Agencja ds. Ewaluacji Leków; A - Leki, które były stosowane u dużej liczby kobiet w ciąży albo kobiet w wieku rozrodczym i nie obserwowano wzrostu częstości powstawania wad albo innych bezpośrednich lub niebezpośrednich działań szkodliwych dla płodu; B1 - Leki, które były stosowane tylko u ograniczonej liczby kobiet w ciąży albo kobiet w wieku rozrodczym i nie obserwowano wzrostu częstości powstawania wad albo innych bezpośrednich lub niebezpośrednich działań szkodliwych dla płodu. Badania na zwierzętach nie dały wskazówek o zwiększonej częstości uszkodzeń płodu; B3 - Leki, które stosowano tylko u ograniczonej liczby kobiet ciężarnych albo kobiet w wieku rozrodczym i nie obserwowano wzrostu częstości powstawania wad albo innych bezpośrednich lub niebezpośrednich działań szkodliwych dla płodu. Badania na zwierzętach wskazują na większą częstość występowania uszkodzeń płodu, przy czym znaczenie badań nie jest pewne u ludzi.

Mówiąc o racjonalnej antybiotykoterapii należy także uwzględnić właściwości farmakodynamiczno-farmakodynamiczne leków przeciwbakteryjnych, które dobrze charakteryzują trzy wskaźniki. Pierwszy z nich to stosunek wartości szczytowego stężenia do MIC (ang. *minimum inhibitory concentration*; minimalne stężenie hamujące wzrost bakterii) – C_{max}/MIC , drugi – stosunek wartości pola powierzchni pod krzywą stężenia jako funkcji czasu (ang. *area under the curve*; AUC) do MIC (AUC/MIC) i trzeci – oznacza procent przedziału dawkowania, który gwarantuje stężenia antybiotyku powyżej MIC ($T > MIC$). Co ważne, wartość tych wskaźników podpowiada na wczesnym etapie leczenia

Tabela II. Rekomendowane wskaźniki PK/PD dla leków przeciwbakteryjnych [19, 23-27]
 Table II. The recommended values of PK/PD indexes for antibacterial drugs [19, 23-27]

leki	wskaźnik PK/PD
leki przeciwbakteryjne o działaniu zależnym od czasu ($T_{>MIC}$)	
penicyliny	$f\% T_{>MIC}$ 50-60
cefalosporyny	$f\% T_{>MIC}$ 60-70
karbapenemy	$f\% T_{>MIC}$ 40-50
leki przeciwbakteryjne o działaniu zależnym od stężenia z komponentą czasowo-zależną (AUC_{24}/MIC)	
fluorochinolony	bakterie G (+): $AUC/MIC > 40$
	bakterie G (-): $AUC/MIC > 125$
tetracykliny	$AUC/MIC > 25$
azytromycyna	$fAUC/MIC > 25$
linezolid	$AUC/MIC > 100$
wankomycyna	$AUC/MIC > 400$ nefrotoksyczności: $AUC/MIC > 700$
leki przeciwbakteryjne o działaniu zależnym od stężenia (C_{max}/MIC)	
aminoglikozydy	C_{max}/MIC 8-10
fluorochinolony: ciprofloksacyna lewofloksacyna	C_{max}/MIC ³ 8
	C_{max}/MIC ³ 12,2

f - wolna frakcja leku

przeciwbakteryjnego, czy będzie ono skuteczne lub niekiedy, czy niesie ze sobą ryzyko toksyczności, co podsumowano w tabeli II. Dobrym przykładem jest wankomycyna, w przypadku której rekomendowana wartość wskaźnika AUC/MIC w terapii monitorowanej (ang. *therapeutic drug monitoring*; TDM) wynosi 400-600 $mg \times L/h$ (zalecenia *American Society of Health-system Pharmacists, Infectious Diseases Society of America, Pediatric Infectious Diseases Society* oraz *Society of Infectious Diseases Pharmacists*). Takie rekomendacje są także ujęte w materiałach przeznaczonych dla polskich komitetów terapeutycznych i zespołów ds. antybiotykoterapii z 2020 roku (*Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu – 2020* opracowane pod redakcją dr n. med. Agnieszki Żukowskiej oraz prof. dr hab. Walerii Hryniewicz). Co więcej, wartość wskaźnika AUC/MIC dla wankomycyny powyżej 700 $mg \times L/h$ oznacza ryzyko nefrotoksyczności antybiotyku [22, 23].

Podsumowując, stosowanie antybiotyku powinno być zawsze uzasadnione stanem klinicznym pacjenta, a jego wybór powinien być podyktowany spektrum prawdopodobnych patogenów, skutecznością w danej jednostce chorobowej, bezpieczeństwem stosowania oraz aktualnymi rekomendacjami.

Konflikt interesów/Conflict of interest
 Współpraca z firmą Sandoz.

Adres do korespondencji / Correspondence address
 ✉ 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 57
 ✉ szalekedyta@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. Profilaktyka zakażeń powodowanych przez SARS-CoV-2 w zakładach opieki zdrowotnej. Red. Hryniewicz W., Dubiel G. Warszawa, 2020.
2. Edwards DA, Ausiello D, Salzman J i wsp. Exhaled aerosol increases with COVID-19 infection, age, and obesity. PNAS February 23, 2021 118 (8) e2021830118; <https://doi.org/10.1073/pnas.2021830118>
3. Przegląd strategii walki z COVID-19 w okresie jesienno-zimowym. 05.08.2020 r., AOTMiT.

4. <https://www.mp.pl/pacjent/choroby-zakazne/koronawirus/koronawirus-warto-wiedziec/225676,koronawirus-najnowsze-informacje>
5. Wawrzyniak A, Kuczborska K, Lipińska-Opalka A, Będzichowska A, Kalicki B. Koronawirus 2019-nCoV – transmisja zakażenia, objawy i leczenie. *Pediatr Med Rodz*, 2019;15(4):1-5.
6. Zalecenia w COVID-19. Polskie zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne oraz organizacyjne w zakresie opieki nad osobami zakażonymi lub narażonymi na zakażenie SARS-CoV-2 (wersja 1.1, 25 kwietnia 2020 r.), AOTMiT.
7. Farmakoterapia COVID-19 – Aktualizacja (wersja 2.0, 27 listopada 2020 r.), AOTMiT.
8. Zalecenia diagnostyki i terapii zakażeń SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych z dnia 13 października 2020.
9. Jędrzejek M, Babicki M, Pokorna-Kałwak D. Racjonalna antybiotykoterapia infekcji górnych dróg oddechowych w dobie COVID-19. *Lekarz POZ*, 2020; 4: 161-6.
10. Kozel TR, Burnham-Marusch AR. Point-of-Care Testing for Infectious Diseases: Past, Present, and Future. *J Clin Microbiol* 2017 Aug;55(8):2313-2320. doi:10.1128/JCM.00476-17. Epub 2017 May 24.
11. Moryc J. Edukacja pacjentów to budowanie zaufania w relacji pacjent–lekarz. *Lekarz POZ*, 2019; 1: 7-10.
12. Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *Korean J Intern Med*. 2013 May; 28(3): 285-91.
13. Dymicka-Piekarska V, Wasilik A. Prokalcytonina (PCT), współczesny wskaźnik infekcji i stanów zapalnych. *Postepy Hig Med Dosw (online)*, 2015; 69: 723-728; e-ISSN 1732-2693.
14. SUMAMED 125 mg, tabletki powlekane. Charakterystyka produktu leczniczego (data wejścia 01.04.2021r.)
15. Borawski J, Łabij-Reduta B, Żółtko J, Kazberuk M, Naumnik B. Antybiotyki fluorochinolonowe – tradycyjne, niepostrzegane i nowe działania niepożądane. *Borgis - Postępy Nauk Medycznych* 8/2017, s. 434-39.
16. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/summary-ema-public-hearing-quinolone-fluoroquinolone-antibiotics_pl.pdf
17. http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/DHPC_fluorochinolony_i_chinolony.pdf
18. Wanke-Rytt M. ABC leczenia przeciwdrobnoustrojowego. Fluorochinolony. <https://www.mp.pl/pediatrica/artykuly-wytyczne/artykuly-przegladowe/224948,abc-leczenia-przeciwdrobnoustrojowego-fluorochinolony>
19. Eckard S. Infekcje bakteryjne. Red. wyd. pol. Drzewiecki A, Pluta J, Bohater P. Wrocław, MedPharm Polska, 2012.
20. Westphal JF. Macrolide – induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: an update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Oct; 50(4):285-95.
21. Dworacka M. Arytmogenne działanie leków przeciwiinfekcyjnych. *Farm Współ* 2012; 5:21-5.
22. <https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>
23. Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu – 2020. Materiał przeznaczony dla komitetów terapeutycznych i zespołów ds. antybiotykoterapii (red. dr n. med. Żukowska A, prof. dr hab. n. med. Hryniewicz W.).
24. Rybak MJ, Le J, Lodise TP i wsp. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists *Am J Health-Syst Pharm*. 2020;77: 835-64.
25. Jaehde U, Radziwill R, Kloft C, Farmacja kliniczna, red. wyd. pol. Wiela-Hojeńska A, Grześkowiak E, Jaźwińska-Tarnawska E, Łapiński Ł, Skowron A. Wrocław, MedPharm Polska, 2014.
26. Onufrak NJ, Forrest A, Gonzalez D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles of Anti-Infective Dosing. *Clin Ther*. 2016 Sep; 38(9):1930-47.
27. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother* 2015;21; 319-29.