

# Szpitalna lista antybiotyków

Propozycja kierowana do szpitali

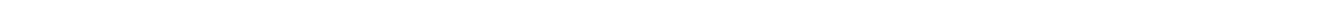
Waleria Hryniewicz

Tomasz Ozorowski



# Szpitalna lista antybiotyków

Propozycja kierowana do szpitali



**Copyright © 2011 by:**

**Waleria Hryniewicz  
Tomasz Ozorowski**

**Warszawa 2011**

All rights reserved  
Wszystkie prawa zastrzeżone

**Uwaga!**

Autorzy zastrzegają sobie prawo do modyfikacji dokumentu bez uprzedniego powiadomienia.  
Najbardziej aktualna wersja publikacji znajduje się na stronie [www.antybiotyki.edu.pl](http://www.antybiotyki.edu.pl)

Wydanie pierwsze

**Wydawca:**

Narodowy Instytut Leków, Warszawa

Wydawnictwo zostało zrealizowane ze środków finansowych będących w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach programu zdrowotnego pn. „Narodowy Program Ochrony Antybiotyków” – Moduł I „Monitorowanie zakażeń szpitalnych oraz inwazyjnych zakażeń bakteryjnych dla celów epidemiologicznych, terapeutycznych i profilaktycznych na lata 2009-2013”

Projekt okładki:  
Magdalena Borek

ISBN 978-83-932196-0-5

---

# Szpitalna lista antybiotyków

## Propozycja kierowana do szpitali

---

### Autorzy:

#### **Waleria Hryniewicz**

prof.dr hab.med. Waleria Hryniewicz  
Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej  
Narodowy Instytut Leków  
Centralny Ośrodek Badań Jakości w Diagnostyce  
Mikrobiologicznej

#### **Tomasz Ozorowski**

dr n.med. Tomasz Ozorowski  
Zespół ds. kontroli zakażeń szpitalnych:  
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu  
Szpital Kliniczny im. Karola Jonschera UM w Poznaniu  
Szpital Wojewódzki w Poznaniu

---

## Wprowadzenie

Opracowanie „Szpitalna lista antybiotyków” powstało w ramach realizacji Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków w części skierowanej do osób zaangażowanych w leczenie zakażeń w szpitalu.

Celem opracowania jest wsparcie szpitali w procesie tworzenia receptariusza lekowego w zakresie antybiotyków. W kolejnych opracowaniach uwzględnione zostaną leki stosowane w zakażeniach grzybiczych i wirusowych.

Charakterystyka każdego leku skupia się na wskazaniach do jego stosowania w warunkach szpitalnych, zarówno w terapii empirycznej, jak i celowanej, tj. po uzyskaniu wyniku badania mikrobiologicznego (antybiogramu). Dodatkowo przedstawiono sposób dawkowania antybiotyków w zależności od rodzaju zakażenia i jego stopnia ciężkości. Nie przedstawiono natomiast informacji o działaniach niepożądanych oraz interakcjach, bowiem można je znaleźć w materiałach informacyjnych dołączonych do leku.

Wprowadzenie każdego antybiotyku do receptariusza szpitalnego powinno być poddane merytorycznej dyskusji na spotkaniu Komitetu Terapeutycznego, wsparte analizą wyników badań klinicznych danego leku, jego pozycją w rekomendacjach towarzystw naukowych oraz analizą zakażeń leczonych w szpitalu.

„Szpitalna lista antybiotyków” stanowi część receptariusza szpitalnego, który jest zbiorem zasad będących podstawą stosowania leków w szpitalu [1].

Receptariusz szpitalny obejmuje [2]:

1. Zasady wprowadzania i wycofywania leku ze szpitalnej listy leków, na podstawie dowodów naukowych skuteczności i wskazań co do stosowania, bezpieczeństwa, farmakokinetyki oraz kosztów
2. Szpitalną listę leków
3. Informacje o lekach ujętych w receptariuszu: podstawowe wskazania do ich stosowania oraz dawkowanie
4. Zasady stosowania leków nieujętych na szpitalnej liście leków
5. Zasady zastrzegania stosowania niektórych leków
6. Zasady monitorowania przestrzegania wskazań stosowania leków

Cele utworzenia receptariusza szpitalnego [3]:

1. Racjonalne stosowanie leków: polega na wyborze optymalnego leku do leczenia poszczególnych schorzeń na podstawie analizy dowodów naukowych potwierdzających jego skuteczność, działań niepożądanych oraz kosztów
2. Zmniejszenie kosztów leczenia: uzyskiwane poprzez zmniejszenie liczby leków stosowanych w szpitalu, usuwanie leków identycznych lub bardzo zbliżonych we wskazaniach i charakterystyce, umożliwienie przeprowadzenia korzystniejszych przetargów, ograniczenie nadużywania leków, usuwanie leków nieskutecznych
3. Edukacja: utworzenie receptariusza szpitalnego wynika z analizy wyników badań klinicznych oraz rekomendacji towarzystw naukowych opracowanych zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach i podnosi poziom wiedzy osób opracowujących receptariusz; lekarzom, którzy korzystają z receptariusza, ułatwia on uzyskanie wiedzy o najczęściej stosowanych w szpitalu lekach

**Opracowanie szpitalnej listy antybiotyków obejmującej wskazania do ich stosowania jest jednym z najskuteczniejszych narzędzi racjonalizacji stosowania antybiotyków [4].**

## Penicyliny

### Penicylina benzylowa (penicylina G)

#### 1. Stosowanie w profilaktyce

- Profilaktyka okołoporodowa zakażeń paciorkowcowych grupy B (*Streptococcus agalactiae*, GBS) [5]:
  - wskazania do profilaktyki: wykrycie GBS w badaniu przesiewowym wymazu z pochwy, stwierdzenie GBS w badaniu moczu w trakcie ciąży, poprzedni poród wiktany inwazyjnym zakażeniem GBS, nieznan status nosicielstwa u pacjentek z czynnikami ryzyka zakażenia GBS: poród < 37. tygodnia, pęknięcie błon płodowych > 18 godz., gorączka u matki  $\geq 38^{\circ}\text{C}$
  - dawkowanie: pierwsza dawka: 5 mln j.m. iv, następnie: 2,5 mln j.m. co 4 godz. aż do porodu

#### 2. Terapia empiryczna

- Róża:
  - prawie zawsze jest powodowana przez *Streptococcus pyogenes*, rzadziej przez inne paciorkowce i jeszcze rzadziej przez *Staphylococcus aureus* [6]
  - dawkowanie: 2–4 mln j.m. iv co 4–6 godz.
  - czas kuracji: 10 dni
- Zgorzel gazowa: penicylina w dawce 2–4 mln j.m. iv co 4–6 godz., powinna być stosowana w skojarzeniu z klindamycyną w dawce 600 mg iv, podawaną co 6–8 godz. [7]; zgorzel gazowa jest w zdecydowanej większości przypadków powodowana przez *Clostridium perfringens*, jednakże niekiedy może mieć bardziej zróżnicowaną etiologię i konieczne jest stosowanie antybiotykoterapii o szerszym spektrum działania: u pacjentów z cukrzycą i zgorzelą części dystalnych kończyn i objawami trzeszczeń lub oznakami radiologicznymi obecności gazu, etiologię zakażenia stanowi często bakteryjna flora mieszana w tym *E.coli*, *Klebsiella sp.*, *Pseudomonas*, *Enterococcus sp.*, *Bacteroides sp.* oraz beztlenowe paciorkowce [8]

#### 3. Inne zakażenia, w których może być rozważone stosowanie empiryczne penicyliny:

- Zakażenie tkanek miękkich przebiegających z martwicą (martwicze zapalenie powięzi) [7]:
  - gdy wywiad wskazuje na zakażenie *Streptococcus pyogenes*, tj. w następstwie zranienia/skaleczenia, przebytej ospy wietrznej,
  - inne zakażenia pozaszpitalne występujące u osób bez niedoborów odporności: *Streptococcus pyogenes* lub beztlenowe paciorkowce; zakażenia powodowane przez mieszaną florę bakteryjną należy podejrzewać w następujących przypadkach: jako powikłanie zabiegów chirurgicznych obejmujących jelito lub jako następstwo penetrującego urazu jamy brzusznej, związanych z odleżyną lub ropniem około odbytniczym, w miejscu wstrzykiwania narkotyków, lub rozwijających się drogą ciągłości z narządami płciowymi, w tych sytuacjach należy zastosować antybiotyk o szerszym spektrum działania ale skuteczny wobec paciorkowca ropotwórczego np. ampicylina z sulbaktamem lub piperacylina z tazobaktamem w skojarzeniu z klindamycyną i ciprofloksacyną [7]
  - penicylina powinna być stosowana w skojarzeniu z klindamycyną
  - penicylina w dawce 2–4 mln j.m. iv podawana co 4–6 godz. i klindamycyna podawana w dawce 600 mg iv co 6-8 godz.
- Zakażenia miejsca operowanego, do których dochodzi w ciągu 48 godz. od zabiegu: w zdecydowanej większości zakażeń, do których dochodzi w tak krótkim czasie od zabiegu, etiologię stanowią *Streptococcus pyogenes* lub *Clostridium sp.* [7]; podjęcie decyzji o zastosowaniu empirycznym penicyliny powinno zostać wsparte wynikiem preparatu barwionego metodą Grama, wykonanym bezpośrednio z materiału pobranego z rany
- Zakażenie u dziecka z gorączką i wybroczynami:
  - na próbie 190 dzieci w wieku 3. miesiąc życia – 15. rok życia (50% do 2. roku życia) wykazano, że gorączka i wybroczyny u dzieci w zdecydowanej większości przypadków były spowodowane zakażeniem wirusowym, głównie górnych dróg oddechowych, u 13 pacjentów (7%) stwierdzono inwazyjną chorobę meningokokową, a u 19 – zakażenie o etiologii *S. pyogenes* [9]; dla obu drobnoustrojów lekiem z wyboru jest penicylina; jedynie u 3 pacjentów stwierdzono inne drobnoustroje bakteryjne: *Streptococcus pneumoniae* (1), *Escherichia coli* (1), *Haemophilus influenzae* (1) [9]; w innym badaniu obejmującym 411 dzieci zgłaszających się do szpitalnego oddziału ratunkowego z powodu gorączki i wybroczyn, bakteriemia lub kliniczna sepsa została stwierdzona u 8 z nich, w dwóch przypadkach etiologię stanowiła *N. meningitidis*, w jednym *Streptococcus pyogenes*, u dwójki dzieci stwierdzono utajoną bakteriemie (bez objawów sepsy) o etiologii *S. pneumoniae* i u trzech sepsę z ujemnymi posiewami krwi [10]; w grupie dzieci z gorączką

i wybroczynami, jeżeli konieczne jest zastosowanie antybiotyku to penicylina jest antybiotykiem z wyboru dla dwóch drobnoustrojów, które stanowią najczęstszą przyczynę bakteryjną takiego obrazu klinicznego tj. *N. meningitidis* oraz *S.pyogenes*, jednakże nie stanowi optymalnego wyboru w terapii empirycznej ( bez znanej lekowrażliwości) zakażeń pneumokokowych oraz nie działa na rzadziej występujące bakterie Gram ujemne; w związku z tym można zastosować ceftriakson lub cefotaksym, które mają szersze spektrum działania ale brak jest badań wykazujących, że w ciężkich zakażeniach o etiologii *S.pyogenes* i *N. meningitidis* są równie skuteczne jak penicylina

- dawkowanie penicyliny: 250 000 j.m./kg/dobę iv w 4–6 dawkach podzielonych
- w przypadku gorączki niejasnego pochodzenia u dzieci w wieku 3.–36. miesiąc, u których konieczne jest zastosowanie antybiotyku, częściej w terapii empirycznej stosowany jest ceftriakson, szczególnie w populacji nieszczepionej przeciwko *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* [11]

### 3. Terapia celowana

- Penicylina jest lekiem z wyboru w leczeniu zakażeń powodowanych przez następujące drobnoustroje:
  - *Neisseria meningitidis*, jeżeli MIC  $\leq 0,06$   $\mu\text{g/ml}$
  - *Streptococcus pneumoniae*:
    - o w zakażeniach układu oddechowego penicylina może być stosowana: 1) gdy MIC  $\leq 0,5$   $\mu\text{g/ml}$  w dawce 2 mln j.m. co 6 godz., 2) gdy MIC mieści się w przedziale 0,5 – 1  $\mu\text{g/ml}$  w dawce 4 mln j.m. co 6 godz. lub 2 mln co 4 godz., 3) jeżeli MIC wynosi  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$  w dawce 4 mln j.m. co 4 godz.
    - o penicylina może być stosowana w zapaleniach opon mózgowo-rdzeniowych, jeżeli MIC  $\leq 0,064$   $\mu\text{g/ml}$
  - *Streptococcus pyogenes*
- Bakteryjne zapalenie wsierdza powodowane przez *Streptococcus viridans* [12]:
  - przy pełnej wrażliwości wg CLSI (MIC  $\leq 0,12$   $\mu\text{g/ml}$ ): 12-18 mln j.m./dobę we wlewie ciągłym lub w 4-6 dawkach podzielonych, czas leczenia: 4 tygodnie
  - *S. viridans* z MIC 0,12–0,5  $\mu\text{g/ml}$ : 24 mln j.m./dobę iv w 4–6 dawkach podzielonych przez 4 tygodnie, w skojarzeniu z gentamycyną podawaną w dawce 1 x 3 mg/kg/dobę iv lub im przez 2 tygodnie
- Inne zakażenia paciorkowcowe, w tym *Streptococcus agalactiae* (zakażenia u noworodków), *Streptococcus pyogenes* (np. gorączka połogowa)
- *Enterococcus faecalis*:
  - lekiem z wyboru w zapaleniach opon mózgowo-rdzeniowych jest ampicylina [13]
  - w bakteryjnym zapaleniu wsierdza penicylina jest podobnie skuteczna jak ampicylina; podawana w dawce 18–30 mln j.m. we wlewie ciągłym lub co 4 godz. przez 4–6 tygodni w skojarzeniu z gentamycyną podawaną w dawce 3 x 1mg/kg/dobę iv lub im również przez 4-6 tygodni, z monitorowaniem jej stężeń [12]
- *Listeria monocytogenes*: podobna skuteczność jak ampicyliny [14,15]
- Zakażenia powodowane przez beztlenowce jamy ustnej
- Ropień mózgu powodowany przez drobnoustroje o potwierdzonej wrażliwości lub w terapii empirycznej gdy ropień prawdopodobnie wywodzi się z zakażeń zębopochodnych, w skojarzeniu z metronidazalem [6]
- Inne: tężec, kiła, promienica

## Amoksycyлина

### 1. Terapia empiryczna (tylko doustnie)

- Lek z wyboru w ostrym zapaleniu ucha środkowego i ostrym zapaleniu zatok przynosowych [16]; dawkowanie u dorosłych: 2 x 1,5–2 g/dobę, p.o., dawkowanie u dzieci: 75–90 mg/kg/dobę, p.o., w 2 dawkach podzielonych
- W pozaszpitalnym zapaleniu płuc u dorosłych o przebiegu łagodnym lub umiarkowanym; dawkowanie: 3 x 1 g/dobę [15]
- Zaostrzenie POChP u pacjentów w mniej zaawansowanym stadium choroby w dawce 3 x 1g/dobę [16]
- Eradykacja *Helicobacter pylori* : w dawce 2 x 1 g/dobę w skojarzeniu z inhibitorem pompy protonowej oraz metronidazolem lub klarytromycyną [201]

### 2. Terapia celowana

- Zakażenia układu moczowego o etiologii *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*

### 3. Profilaktyka bakteryjnego zapalenia wsierdza [17]

- Wskazania do stosowania profilaktyki antybiotykowej:

- wszystkie procedury stomatologiczne związane z naruszeniem dziąseł oraz okołoszczytowych regionów zębów lub perforacją błony śluzowej jamy ustnej oraz w zabiegach nacięcia błony śluzowej dróg oddechowych (np. tonsillektomia), które wykonywane są u pacjentów: z wcześniejszym epizodem bakteryjnego zapalenia wsierdza, protezą zastawki serca, wadą wrodzoną serca (nieskorygowane wady przebiegające z sinicą, wady serca leczone poprzez wszczepienie ciała obcego – w ciągu 6 miesięcy od zabiegu, skorygowane wady wrodzone z resztkowym defektem pozostającym w miejscu wszczepienia ciała obcego, przeszczep serca przebiegający z wadą zastawkową)
  - Dawkowanie amoksycyliny: 2 g lub 50 mg/kg u dzieci ok. 2 godz. przed zabiegiem; dopuszczalne jest podawanie jednej dawki po zabiegu, jeżeli pacjent nie otrzymał jej wcześniej
4. Profilaktyka zakażenia w przedwczesnym przedporodowym pęknięciu błon płodowych, w dawce 3 x 250 mg/dobę [18,19]

## Ampicylina (iv)

### 1. Terapia empiryczna

- Pozaszpitalne zapalenie płuc u dorosłych w dawce 4 x 1 g/dobę iv [16]
- Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u pacjentów powyżej 50. roku życia w skojarzeniu z wankomycyną i ceftriaksonem, podawana w dawce 6 x 2 g/dobę iv [13]
- Zakażenia wczesne u noworodków w skojarzeniu z gentamycyną [20, 21,22]; dawkowanie podane w tabeli 1 [23]

Tabela 1. Dawkowanie ampicyliny u noworodków [23]

Wiek chronologiczny ≤ 28 dni				Wiek chronologiczny > 28 dni
Waga ≤ 2000 g		Waga > 2000 g		
0-7 dni	8-28 dni	0-7 dni	8-28 dni	
100 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych	150 mg/kg/dobę w 3 dawkach podzielonych	150 mg/kg/dobę w 3 dawkach podzielonych	200 mg/kg/dobę w 4 dawkach podzielonych	200 mg/kg/dobę w 4 dawkach podzielonych

**Uwaga:** dawkowanie w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii *Streptococcus agalactiae*:

- noworodki ≤ 7. dnia życia: 200-300 mg/kg/dobę w 3 dawkach podzielonych
- noworodki > 7. dnia życia: 300 mg/kg/dobę w 4 dawkach podzielonych

### 2. Terapia celowana

- Zakażenia krwi i zapalenie wsierdza o etiologii *Enterococcus sp.* w dawce dla bakteryjnego zapalenia wsierdza: 6 x 2 g/dobę iv w skojarzeniu z gentamycyną [12] oraz w zakażeniach krwi w zależności od stopnia ciężkości: 1–2 g iv co 4–6 godz.
- Lek z wyboru w zakażeniach o etiologii *Listeria monocytogenes*; zalecane początkowe dodanie gentamycyny w przypadku bakteriemii, zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych lub zakażeń u pacjentów z ciężkim niedoborem odporności [6]
- Zakażenia układu moczowego o etiologii *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*

### 3. Stosowanie profilaktyczne ampicyliny

- Profilaktyka zakażenia *Streptococcus agalactiae* w okresie śródporodowym, alternatywnie do penicyliny: pierwsza dawka: 2 g iv, następnie: 1 g iv co 4 godz. do porodu [5]
- Profilaktyka bakteryjnego zapalenia wsierdza, gdy nie jest możliwe podanie doustne amoksycyliny [17]
- Profilaktyka okołoooperacyjna u noworodków < 72. godz. życia w dawce 50 mg/kg, w skojarzeniu z gentamycyną [24]
- W przedwczesnym przedporodowym pęknięciu błon płodowych: w skojarzeniu z erytromycyną; stosowana w dawce 2 g iv co 4 godz. przez pierwsze 48 godz., później przejście na amoksycylinę [18,19]

## Penicyliny antypseudomonalne bez inhibitorów – piperacylina

Na szpitalnej liście antybiotyków wystarczający jest jeden przedstawiciel tej grupy antybiotyków; piperacylina charakteryzuje się najwyższą skutecznością i najlepszą dokumentacją w badaniach klinicznych.

### 1. Terapia empiryczna

- W terapii empirycznej jest rzadko stosowana, gdyż jest to antybiotyk ukierunkowany na zakażenia powodowane przez *Pseudomonas aeruginosa*

### 2. Terapia celowana: zakażenia o etiologii *Pseudomonas aeruginosa*

- O wyborze leczenia zakażeń o etiologii *Pseudomonas aeruginosa* decyduje rodzaj tego zakażenia oraz wartość MIC dla poszczególnych antybiotyków; piperacylina lub ceftazydym należą do leków z wyboru w leczeniu zakażeń o tej etiologii ze względu na wysoką skuteczność, mniejszy potencjał generowania oporności w trakcie kuracji niż karbapenemy i ciprofloksacyna [25] oraz brak niepotrzebnie szerokiego spektrum działania, co charakteryzuje karbapenemy oraz penicyliny antypseudomonalne z inhibitorem; stosowanie tazobaktamu w leczeniu zakażeń o etiologii *Pseudomonas aeruginosa* jest z reguły niepotrzebne, gdyż inhibitor hamuje beta-laktamazy klasy A, rzadko spotykane u tego drobnoustroju
- Nie powinna być stosowana w leczeniu zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych powodowanych przez *Pseudomonas aeruginosa* (z wyjątkiem braku innych opcji terapeutycznych) ze względu na mniejszą penetrację bariery krew-mózg niż ceftazydym i cefepim [26]

### 3. Dawkowanie

- Łagodne zakażenia: 4–12 g/dobę w 4 dawkach podzielonych
- Ciężkie zakażenia: 12–24 g/dobę w 6 dawkach podzielonych
- Dawkowanie u dzieci: 200–400 mg/kg/dobę w 4–6 dawkach podzielonych

## Kloksacylina

Kloksacylina jest lekiem z wyboru w leczeniu zakażeń powodowanych przez gronkowce metycylinowrażliwe.

### 1. Terapia empiryczna

Zastosowanie kloksacyliny należy rozważyć w przypadku ciężkich zakażeń prawdopodobnie powodowanych przez gronkowce metycylinowrażliwe, jednakże ze względu na wąskie spektrum działania wybór tego leku w terapii empirycznej jest dyskusyjny i z reguły kloksacylina powinna być stosowana w skojarzeniu z innym antybiotykiem, dotyczy to w szczególności:

- Zakażeń pozaszpitalnych:
  - ciężkich pozaszpitalnych zapaleń płuc u dzieci w wieku między 3. tygodniem życia a 3. miesiącem życia w skojarzeniu z ceftriaksonem lub cefotaksymem [16]; kloksacylina jest podawana w dawce 100 mg/kg/dobę w 4 dawkach podzielonych
- Zakażeń szpitalnych:
  - można rozważyć w zakażeniach związanych z linią naczyniową obwodową w ośrodku z rzadkim występowaniem MRSA gdyż etiologię tych zakażeń stanowią przede wszystkim gronkowce złociste [27]

### 2. Terapia celowana

- Kloksacylina w formie dożylniej jest lekiem z wyboru w leczeniu zakażeń wywoływanych przez gronkowce koagulazo-ujemne wrażliwe na metycylinę, w tym zakażeń ośrodkowego układu nerwowego, krwi, układu kostno-stawowego
- W leczeniu ciężkich zakażeń, takich jak bakteryjne zapalenie wsierdzia, powodowanych przez gronkowce złociste metycylinowrażliwe jest zdecydowanie bardziej skuteczna niż wankomycyna [28]
- Ograniczeniem w stosowaniu formy doustnej kloksacyliny jest jej słabe wchłanianie z przewodu pokarmowego; powinna być stosowana jedynie w łagodnych zakażeniach tkanek miękkich, a nie w zakażeniach, w których konieczne jest uzyskanie wysokich stężeń, np. w zakażeniach kości i stawów

### 3. Dawkowanie

- Dawkowanie dożylnie [26]:
  - zakażenia umiarkowane–łagodne: 4 x 1 g iv
  - zakażenia umiarkowane–ciężkie: 6 x 1 g iv
  - zakażenia bardzo ciężkie, w tym bakteryjne zapalenie wsierdzia i zakażenie centralnego układu nerwowego: 12 g iv na dobę w 6 dawkach podzielonych
  - dawkowanie u dzieci: 100–300 mg/kg/dobę iv w 4 dawkach podzielonych
- Dawkowanie doustne: 4 x 500 mg; u dzieci: 50 mg/kg/dobę w 4 dawkach podzielonych

## Amoksycylina z klawulanianem

### 1. Forma doustna

- Zakażenia pozaszpitalne [16, 26]:
  - nawrót paciorkowcowego zapalenia gardła bez uchwytnej przyczyny
  - ostre zapalenie ucha środkowego: w przypadku braku odpowiedzi na amoksycylinę lub wczesnego nawrotu zakażenia (do 7 dni od zakończenia kuracji) czas trwania kuracji powinien wynosić 10 dni, tak aby dawka amoksycyliny u dorosłych i dzieci o masie ciała > 40 kg wynosiła: 2 x 1500–2000 mg, a u dzieci o masie ciała < 40 kg: 75–90 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych
  - ostre zapalenie zatok przynosowych: gdy leczenie amoksycyliną było nieskuteczne; dawka i czas kuracji jak w zapaleniu ucha środkowego
  - zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc
  - pozaszpitalne zapalenie płuc u dorosłych, jednakże lekiem z wyboru jest w zależności od stopnia ciężkości amoksycylina/ampicylina lub ceftriakson/cefotaksym [16]
  - zakażenia skóry i tkanek miękkich, w tym związane z ukąszeniami zwierząt i ludzi
  - zakażenia układu moczowego
- Zakażenia szpitalne: nie należy stosować w terapii empirycznej

### 2. Forma dożylna

- Forma dożylna amoksycyliny z klawulanianem jest najczęściej stosowanym antybiotykiem w polskich szpitalach [29]
- Problemy dotyczące stosowania amoksycyliny z klawulanianem w formie dożylnej dotyczą czterech zagadnień:
  - znikomej liczby opublikowanych badań klinicznych (w porównaniu z bardzo dużą liczbą badań nad formą doustną), które potwierdzałyby skuteczność i bezpieczeństwo tej formy antybiotyku
  - farmakokinetyki: amoksycylina i kwas klawulanowy po podaniu dożylnym mają krótki okres połowicznej eliminacji ( $T_{1/2} = 0,88$  godz. dla amoksycyliny i 0,79 godz. dla kwasu klawulanowego [30], co oznacza, że dawkowanie 3 razy na dobę może być zbyt rzadkie, a proponowane 2 razy na dobę w większych dawkach jednorazowych nie powinno być stosowane; amoksycylina z klawulanianem po podaniu doustnym dłużej utrzymuje stężenia powyżej MIC (minimalnych stężeń hamujących) niż forma dożylna [31]
  - nierozpoznana częstość występowania działań niepożądanych po podaniu formy dożylnej amoksycyliny z klawulanianem: najbardziej poważnym działaniem niepożądanym jest ostre uszkodzenie wątroby, do którego po leczeniu doustnym dochodzi w 1,7 przypadkach na 10 000 kuracji [32]; do uszkodzenia wątroby zdecydowanie częściej dochodzi u pacjentów powyżej 55. roku życia, gdy czas kuracji wynosi 14 dni lub dłużej, u osób z chorobą alkoholową lub niedożywieniem [33]; za te działania niepożądane odpowiedzialny jest głównie kwas klawulanowy; uszkodzenie wątroby w zdecydowanej większości przypadków ma charakter odwracalny; objawy pojawiają się średnio po około 25 dniach od momentu rozpoczęcia kuracji i mają postać uszkodzenia mięszu wątroby, żółtaczkę cholestatyczną lub postać mieszaną [34]; normalizacja prób wątrobowych następuje średnio 11 tygodni po rozpoczęciu kuracji; na próbie 153 pacjentów z działaniami niepożądanymi w 3 przypadkach doprowadziły one do zgonu pacjenta [34]; przy zwyczajowej dawce formy dożylnej 3,6 g/dobę pacjent otrzymuje 600 mg kwasu klawulanowego na dobę; w dawkowaniu doustnym 2 x 875/125 mg oraz wchłanianiu klawulanianu na poziomie 60% pacjent otrzymuje 150 mg kwasu klawulanowego na dobę tj. 4-krotnie mniej
  - niekorzystny wpływ na florę bakteryjną przewodu pokarmowego: flora bakteryjna przewodu pokarmowego składa się przede wszystkim z bakterii beztlenowych oraz w mniejszym stopniu z *Escherichia coli* i enterokoków; drobnoustroje te stanowią barierę ochraniającą przed kolonizacją wieloopornymi bakteriami szpitalnymi [35]; dodanie kwasu klawulanowego do amoksycyliny zdecydowanie poszerza spektrum działania o florę beztlenową przewodu pokarmowego; wykazano, że połączenie penicylin z kwasem klawulanowym wpływa niekorzystnie na florę własną pacjenta, sprzyjając nadkażeniom grzybiczym, rozprzestrzenianiu wankomycynoopornych enterokoków (VRE) i innych niebezpiecznych w ujęciu epidemiologicznym drobnoustrojów szpitalnych [35,36,37]

### 3. Terapia przy zastosowaniu amoksycyliny z klawulanianem w formie dożylnej – wnioski

- Należy zaznaczyć bardzo poważne dysproporcje między powszechnym stosowaniem formy dożylnej amoksycyliny z klawulanianem a brakiem dowodów naukowych potwierdzających jej skuteczność i bezpieczeństwo
- Sytuacje, gdy amoksycylina z klawulanianem nie powinna być stosowana:
  - w ciężkich zakażeniach pozaszpitalnych

- w zakażeniach szpitalnych
  - u kobiet ciężarnych; wykazano, że stosowanie amoksycyliny z klawulanianem w przedwczesnym przedporodowym pęknięciu błon płodowych zdecydowanie zwiększa ryzyko martwiczego zapalenia jelit u noworodków (ryzyko względne = 4,6) [38]
  - u noworodków z powodu braku dowodów potwierdzających bezpieczeństwo jej stosowania oraz informacje o niekorzystnym działaniu na zdrowie noworodków, gdy jest stosowana u ciężarnych; brak penetracji przez barierę krew-mózg
  - u pacjentów z chorobami, które mogą zwiększać ryzyko hepatotoksyczności amoksycyliny z klawulanianem
- Można rozważyć jej stosowanie w łagodniejszych zakażeniach pozaszpitalnych powodowanych przez mieszaną florę bakteryjną z udziałem beztlenowców, np. zapalenie płuc, jeżeli istnieje podejrzenie zakażenia beztlenowcami, w tym ropień płuca, ropniak opłucnej; badania kliniczne formy doustnej były prowadzone przy zastosowaniu dawki 2 g/200 mg podawanej co 8 godz. z szybkim przejściem na formę doustną [39]; inne wskazania do stosowania amoksycyliny z klawulanianem dotyczą: stanów zapalnych miednicy mniejszej w skojarzeniu z doksylicyną [40,41] oraz profilaktyki okołoperacyjnej w zabiegach ginekologicznych, na jelicie grubym, żyłaków kończyn dolnych [42,43,44]
  - Brak wystarczających badań klinicznych potwierdzających skuteczność w innych zakażeniach; wg zaleceń producenta może być stosowana w zakażeniach górnych i dolnych dróg oddechowych, zapaleniu otrzewnej, zakażeniach układu moczowego, zakażeniach skóry i tkanek miękkich, zakażeniach stomatologicznych

## Tikarcylina z klawulanianem

### 1. Wskazania do terapii empirycznej - analiza zarejestrowanych wskazań:

- Zapalenie otrzewnej: zalecana do stosowania w zakażeniach pozaszpitalnych o umiarkowanej ciężkości, nie należy stosować w zakażeniach o ciężkim przebiegu [45]
- Zakażenia układu oddechowego: nie jest uwzględniana w zaleceniach towarzystw naukowych w leczeniu pozaszpitalnych i szpitalnych zapaleń płuc [16,46,47,48]
- Zakażenia skóry i tkanek miękkich: może być stosowana w leczeniu zakażeń miejsca operowanego oraz w umiarkowanie ciężkich zakażeniach stopy cukrzycowej, nie należy stosować w cięższych zakażeniach, w tym w martwiczych zakażeniach tkanek miękkich [6, 49]
- Zakażenia w położnictwie i ginekologii: nieuwzględniane w wytycznych towarzystw naukowych [50,51,52,53]
- Ciężkie i powikłane zakażenia układu moczowego: nieuwzględniane w wytycznych towarzystw naukowych [54,55]
- Zakażenia kości i szpiku: bardzo nieliczne badania kliniczne na małych grupach chorych
- Posocznica, bakteremia

### 2. Terapia celowana

- Antybiotyk, który może być stosowany w zakażeniach powodowanych przez *Stenotrophomonas maltophilia* w sytuacji oporności lub nietolerancji kotrimoksazolu; badania *in vitro* wskazują na synergizm z aztreonamem w tym wskazaniu [56]; można rozważyć dodanie tikarcyliny z klawulanianem do kotrimoksazolu w leczeniu ciężkich zakażeń o etiologii *Stenotrophomonas maltophilia* [57]
- Pałeczki Gram-ujemne: wg antybiogramu

### 3. Dawkowanie

- 1,6–3,2 g iv co 6–8 godz.
- W ciężkich zakażeniach: 3,2 g iv co 4 godz.

## Ampicylina z sulbaktamem

### 1. Terapia empiryczna

- Zakażenia pozaszpitalne
  - pozaszpitalne zapalenie otrzewnej; nie jest zalecana do stosowania w regionach, w których nie potwierdzono wystarczająco wysokiej lekowrażliwości *Enterobacteriaceae* izolowanych z jamy otrzewnej [45]
  - stany zapalne miednicy mniejszej w skojarzeniu z doksylicyną [52]
  - zakażenia dróg żółciowych o umiarkowanie ciężkim przebiegu [58]

- zakażenia tkanek miękkich i skóry, takich jak: martwicze zakażenia skóry, tkanek miękkich i mięśni w skojarzeniu z klindamycyną (gdy etiologię może stanowić również *S.pyogenes* – działa hamująco na wytwarzane toksyny) i ciprofloksacyną, zakażenia związane z ukąszeniem, zakażenia stopy cukrzycowej o umiarkowanym przebiegu [7]
- Zakażenia szpitalne
  - W terapii empirycznej zbyt wąskie spektrum działania aby zalecać stosowanie

## 2. Terapia celowana

- Ze względu na poważny problem epidemiologiczny częstego występowania endemicznego lub epidemicznego *Acinetobacter baumannii* o wąskich opcjach terapeutycznych stosowanie ampicyliny z sulbaktamem powinno być zarezerwowane do leczenia zakażeń o tej etiologii; ampicylina z sulbaktamem jest podobnie skuteczna jak imipenem w leczeniu zapaleń płuc związanych z respiratorem [59] oraz w leczeniu bakteriemii o etiologii *Acinetobacter baumannii* [60]

## 3. Dawkowanie

- Najczęstsza dawka ampicyliny z sulbaktamem to: od 3 x 1,5 g iv do 4 x 3 g iv (2 g ampicyliny i 1 g sulbaktamu): w stanach zapalnych miednicy mniejszej 4 x 3 g iv
- W ciężkich zakażeniach o etiologii *Acinetobacter baumannii* antybiotyk powinien być podawany tak, aby dawka sulbaktamu wynosiła 6 g na dobę, co oznacza, że ampicylina z sulbaktamem powinna być podawana w dawce 6 x 3 g iv (2 g ampicyliny i 1 g sulbaktamu) [26]; w ciężkich zapaleniach płuc powodowanych przez *A. baumannii* z MIC dla ampicyliny z sulbaktamem > 32 µg/ml antybiotyk ten podawano w dawce 24 g ampicyliny/12 g sulbaktamu, bez stwierdzenia istotnych objawów ubocznych [61]
- Dawkowanie u dzieci < 40 kg: 200 mg/kg/dobę (wg ampicyliny) w 4 dawkach podzielonych

## Piperacylina z tazobaktamem

### 1. Terapia empiryczna

Piperacylina z tazobaktamem ma najszersze spektrum działania ze wszystkich penicylin z inhibitorem. Szersze spektrum i skuteczniejsze działanie w porównaniu z tykarcyliną z klawulaniumem dotyczy niektórych *Enterobacteriaceae* produkujących beta-laktamazy i enterokoków (nie wytwarzają beta-laktamaz) [62]:

- Ciężkie pozaszpitalne zapalenie otrzewnej [45]
- Szpitalne zapalenie otrzewnej [45]
- Szpitalne zapalenie płuc [46,47,48]
- Gorączka neutropeniczna [62]
- Powikłane zakażenia tkanek miękkich i skóry, w tym zakażenia stopy cukrzycowej [7]
- Powikłane zakażenia dróg moczowych [55]

### 2. Terapia celowana

- Zakażenia powodowane przez *Pseudomonas aeruginosa* powinny być z reguły leczone piperacyliną bez tazobaktamu [63]
- Może być stosowana w leczeniu zakażeń powodowanych przez *Enterobacteriaceae* produkujące ESBL, gdy stwierdza się wrażliwość *in vitro* [64]; wykazano skuteczność piperacyliny z tazobaktamem w leczeniu zakażeń układu moczowego powodowanych przez te drobnoustroje, jak również w 10 na 11 przypadków zakażeń w innych miejscach niż drogi moczowe, jeżeli MIC piperacyliny z tazobaktamem był < 16 mg/L [65]

### 3. Dawkowanie

- W ciężkich zakażeniach: 4 x 4,5 g iv
- W zakażeniach łagodniejszych: 3 x 4,5 g iv
- U dzieci < 40 kg: 240–300 mg piperacyliny/kg/dobę w 3 dawkach podzielonych

## Cefalosporyny

### I. CEFALOSPORYNY I GENERACJI

Z reguły w receptariuszu szpitalnym potrzebny jest jeden przedstawiciel tej grupy antybiotyków. Najszerzej przebadana została cefazolina, przede wszystkim w profilaktyce okołooperacyjnej [66].

#### Cefazolina

##### 1. Profilaktyka

- W profilaktyce okołooperacyjnej jest stosowana w okresie 0–30 min przed nacięciem powłok skórnych; podawana jest w dawce 1 g iv, a u pacjentów o masie > 80 kg – w dawce 2 g iv; dawkę należy powtórzyć (1 g) podczas trwania zabiegu po ok. 4 godz. [67,68,69,70] ; dawkowanie profilaktyczne u dzieci: 25 mg/kg na dawkę [24]
- Profilaktyka zakażeń *Streptococcus agalactiae* u pacjentów uczulonych na penicyliny w mechanizmie nadwrażliwości typu III [5]

##### 2. Zastosowanie terapeutyczne

- Nie ma konieczności wydzielenia w receptariuszu cefazoliny jedynie do profilaktyki okołooperacyjnej i może być ona stosowana w leczeniu zakażeń, jednakże jej zastosowanie terapeutyczne jest niewielkie i obejmuje:
  - empirycznie pozaszpitalne zakażenia tkanek miękkich, gdy etiologię może stanowić lub *Streptococcus pyogenes* [7]
  - zakażenia powodowane przez gronkowce w przypadku braku tolerancji pacjenta na kloksacylinę (reakcja nadwrażliwości typu III – nienatychmiastowa), w tym bakteryjne zapalenie wsierdzia [12]
  - zakażenia układu moczowego o etiologii *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*
  - zakażenia w wyniku dializy otrzewnowej [71]

##### 3. Dawkowanie

- Zwykła dawka dla dorosłych: 0,5–1 g iv co 6–8 godz.
- Zakażenia układu moczowego: 1 g iv co 12 godz.
- Profilaktyka okołooperacyjna: 1 g iv co 8 godz.
- Ciężkie zakażenia gronkowcowe, w tym zapalenie wsierdzia: 2 g iv co 8 godz.; maksymalnie 2 g iv co 6 godz.
- Dawkowanie u dzieci: 25-100 mg/kg/dobę w 3-4 dawkach podzielonych, w ciężkich zakażeniach do 150 mg/kg/dobę

### II. CEFALOSPORYNY II GENERACJI

W receptariuszu szpitalnym wystarczający jest jeden przedstawiciel tej grupy antybiotyków; najszerzej przebadany został cefuroksym.

#### Cefuroksym (iv)

Cefuroksym jest drugim pod względem częstości stosowania antybiotykiem w polskich szpitalach [29].

Bardzo szerokie wskazania rejestracyjne nie są zbieżne z wynikami badań klinicznych i rekomendacjami towarzystw naukowych przedstawionymi niżej. Stosowanie cefuroksymu w szpitalu powinno być poddane szczegółowej weryfikacji.

##### 1. Zarejestrowane wskazania dla cefuroksymu w formie dożylniej [72]:

- Zakażenia dróg oddechowych
- Zakażenia ucha, nosa, gardła
- Zakażenia dróg moczowych
- Zakażenia tkanek miękkich
- Zakażenia kości i stawów
- Zakażenia w położnictwie i ginekologii: stany zapalne miednicy mniejszej
- Rzeżączka
- Inne zakażenia: posocznica, bakteriemia, zapalenie otrzewnej wywołane przez *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella spp.*

- Profilaktyka okołooperacyjna
- 2. Miejsce cefuroksymu w zarejestrowanych wskazaniach – analiza piśmiennictwa i rekomendacji towarzystw naukowych
- Pozaszpitalne zakażenia układu oddechowego:
  - u dzieci w wieku 3. tydzień życia – 3. miesiąc życia z pozaszpitalnym zapaleniem płuc o przebiegu łagodnym lub umiarkowanym [16]
  - nie powinien stanowić antybiotyku pierwszego rzutu w pozaszpitalnym zapaleniu płuc u dorosłych oraz u dzieci w innych przedziałach wiekowych niż jak wyżej [16]
  - zaostrzenie POChP: może stanowić jeden z antybiotyków pierwszego rzutu [16]
- Zakażenia ucha, gardła, nosa:
  - brak wskazań w leczeniu zapaleń gardła i nosa [16]
  - w zapaleniu ucha i zatok u pacjentów uczulonych na penicyliny w mechanizmie nadwrażliwości typu III [16]
- Niepowikłane zakażenia układu moczowego:
  - zapalenie pęcherza: w leczeniu zapaleń pęcherza ma zbyt szerokie spektrum działania i mniej badań klinicznych potwierdzających jego skuteczność niż kotrimoksazol i nitrofurantoina [55, 73,74,75]
  - odmiedniczkowe zapalenie nerek u poza tym zdrowych kobiet: obecne rekomendacje zalecają stosowanie w tym wskazaniu cefalosporyny III generacji lub fluorochinolonu [74,75,76]
- Powikłane zakażenia układu moczowego (zakażenia szpitalne związane z cewnikiem do pęcherza moczowego, obecnością zaburzeń anatomicznych, schorzeniami nerek, niedoborami odporności, schorzeniami neurologicznymi wpływającymi na funkcję układu moczowego):
  - stosowanie cefuroksymu nie jest uwzględniane w rekomendacjach leczenia tych zakażeń [54, 55, 77]
- Niepowikłane, pozaszpitalne, zakażenia tkanek miękkich:
  - większość z nich powodowana jest przez *S. aureus* i *S. pyogenes*, dla których cefuroksym nie jest leczeniem optymalnym; w terapii empirycznej należy stosować cefalosporynę I generacji [7]
- Inne zakażenia tkanek miękkich:
  - w rekomendacjach IDSA z 2005 roku wskazania do cefuroksymu obejmują jedynie zakażenia związane z ukąszeniami powodowanymi przez zwierzęta lub ludzi [7]
  - stosowanie cefuroksymu w zakażeniach tkanek miękkich nie zostało również uwzględnione w innych rekomendacjach [49,78]
  - brak badań klinicznych jednakże uwzględniona w wytycznych towarzystw naukowych w umiarkowanym zakażeniu w stopie cukrzycowej [49]
- Stany zapalne miednicy mniejszej: stosowanie cefuroksymu nie jest uwzględniane przez towarzystwa naukowe [50,51,52]
- Wtórne zapalenie otrzewnej w skojarzeniu z metronidazolem w zakażeniach o przebiegu umiarkowanym, lecz nie w zakażeniach ciężkich [45]
- Zakażenia kości i szpiku: brak wystarczających dowodów skuteczności, aby zalecać stosowanie [79,80,81,82]
- Posocznica, bakteriemia: brak wystarczających dowodów skuteczności, aby zalecać stosowanie
- Leczenie celowane:
  - *Staphylococcus aureus*: brak uzasadnienia do stosowania, lekiem z wyboru dla szczepów metycylinowrażliwych jest kloksacylina lub cefalosporyna I generacji [6]
  - *Streptococcus pneumoniae*: brak uzasadnienia do stosowania, lekiem z wyboru jest amoksycylina lub ceftriakson [16]
  - *Haemophilus influenzae*: stosowany w przypadku wytwarzania beta-laktamaz [16]
  - *Enterobacteriaceae*: wybór antybiotyku zależny od antybiogramu, brak dowodów skuteczności w ciężkich zakażeniach
  - *Neisseria gonorrhoeae*: słabsze działanie niż ceftriaksonu, nie jest zalecany przez towarzystwa naukowe [52,83]
- Nie powinien być stosowany empirycznie w terapii zakażeń szpitalnych ze względu na zbyt wąskie spektrum działania na bakterie Gram-ujemne i brak wystarczających badań klinicznych.
- 3. Dawkowanie
  - Łagodne zakażenia: 0,75 g iv co 8 godz.
  - Ciężkie zakażenia: 1,5 g iv co 6–8 godz.
  - Dzieci: 100–150 mg/kg/dobę w 3 dawkach podzielonych

## Cefuroksym aksetyl (forma doustna)

Może być stosowany jako terapia sekwencyjna po formie dożylniej w dawce 2 x 500 mg/dobę, p.o. (rzadziej 2 x 250 mg).

### III. CEFALOSPORINY III GENERACJI

## Ceftriakson, cefotaksym

Oba antybiotyki mają zbliżone wskazania terapeutyczne; ze względu na lepszą dokumentację kliniczną u noworodków z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych zaleca się stosowanie cefotaksymu, a nie ceftriaksonu [13].

#### 1. Terapia empiryczna

##### • Zakażenia pozaszpitalne:

- pozaszpitalne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych w skojarzeniu z wankomycyną i, w zależności od wieku, z ampicyliną [13]
- ciężkie pozaszpitalne zapalenie płuc w skojarzeniu z makrolidem [16]
- pozaszpitalne zapalenie otrzewnej w skojarzeniu z metronidazolem [45]
- pierwotne zapalenie otrzewnej [84]
- pozaszpitalne odmiedniczkowe zapalenie nerek [54,55]
- stany zapalne miednicy mniejszej w skojarzeniu z metronidazolem i doksycyliną [52]
- pozaszpitalna gorączka nieznanego pochodzenia u dzieci w wieku 3. miesiąc życia – 3. rok życia, gdy konieczne jest zastosowanie antybiotyku [11]

##### • Zakażenia szpitalne:

- stosowane w terapii empirycznej, gdy zakażenie *Pseudomonas aeruginosa* jest mało prawdopodobne; nie powinny być stosowane w terapii empirycznej zakażeń późnych na oddziale intensywnej terapii (konieczne działanie na *Pseudomonas aeruginosa*) oraz gdy zakażenie wywodzi się z linii naczyniowej centralnej lub obwodowej (najczęściej zakażenia gronkowcowe)
- można rozważyć w szpitalnym zakażeniu układu moczowego oraz szpitalnym zapaleniu płuc u pacjentów bez czynników ryzyka zakażenia wieloopornym drobnoustrojem [46]

#### 2. Terapia celowana

- Zakażenia układu oddechowego *Streptococcus pneumoniae*, gdy występuje wysokie MIC dla penicyliny (>2 µg/ml) i MIC dla ceftriaksonu (cefotaksymu) ≤ 2 µg/ml; mogą być stosowane w zapaleniach opon mózgowo-rdzeniowych, jeżeli MIC wynosi ≤ 0,25 µg/ml, przy wyższych MIC (ale do ≤ 1 µg/ml) w skojarzeniu z wankomycyną [11]
- Alternatywnie do penicyliny, w zależności od MIC dla penicyliny, w zakażeniach o etiologii *Streptococcus viridans*, w tym bakteryjnym zapaleniu wsierdzia [12]
- W stosunku do pałeczek Gram-ujemnych (*Enterobacteriaceae*) zależnie od antybiogramu; lek z wyboru w durze brzuszny [85], zakażeniu tkanek miękkich i skóry oraz zakażeniu kości i szpiku ( w tym wskazaniu podobnie skuteczna jest ciprofloksacyna)
- Borelioza : stosowany we wczesnym etapie choroby przebiegającym z ostrymi objawami neurologicznymi lub ostrymi objawami sercowymi oraz w zakażeniu późnym z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego [86]
- Ceftriakson jako profilaktyka zakażeń meningokokowych: 1 x 125 mg u dzieci < 15. roku życia i.m., 1 x 250 mg u osób ≥ 15. roku życia i.m. [87]

#### 3. Dawkowanie

##### • Ceftriakson (iv):

- większość zakażeń: 1–2 g/dobę iv
- zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych: 2 x 2 g/dobę iv
- dzieci: 50–75 mg/kg/dobę iv co 12–24 godz.; w ciężkich zakażeniach (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych): 100 mg/kg/dobę iv

##### • Cefotaksym (iv):

- umiarkowane zakażenia: 1–2 g iv co 8 godz.
- ciężkie zakażenia, w tym zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych: 2 g iv co 4–6 godz.
- dzieci: 50–180 mg/kg/dobę iv w 3–4 dawkach podzielonych; zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych: do 300 mg/kg/dobę iv w 4 dawkach podzielonych

## Ceftazydym

Antybiotyk, którego stosowanie powinno być zarezerwowane wyłącznie do sytuacji, gdy jest podejrzewane lub potwierdzone zakażenie *Pseudomonas aeruginosa*.

### 1. Terapia empiryczna

- Gorączka neutropeniczna, z wyjątkiem sytuacji gdy prawdopodobne jest zakażenie *Streptococcus viridans* np. ciężka postać *mucositis* [62]
- Zapalenie płuc u pacjentów leczonych respiratorem: w zależności od sytuacji epidemiologicznej w oddziale [46,47,48]
- Zaawansowane stadium zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (wcześniejsze zakażenia/kolonizacja *Pseudomonas aeruginosa*) [16]
- Zaostrzenia płucne mukowiscydozy [88]

### 2. Terapia celowana

- Stosowany w leczeniu zakażeń o etiologii *Pseudomonas aeruginosa* w tym bakteriemia, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenie kości, zakażenia układu moczowego; wybór antybiotyku zależy od MIC

### 3. Dawkowanie

- Umiarkowane zakażenia: 1 g iv co 8–12 godz.
- Ciężkie zakażenia, w tym gorączka neutropeniczna, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych: 2 g iv co 8 godz.
  - Zakażenie układu moczowego: 500 mg iv co 8–12 godz.
- Dawkowanie u dzieci powyżej 12. miesiąca życia: 90-150mg/kg/dobę w 3 dawkach podzielonych a w ciężkich zakażeniach o etiologii *Pseudomonas aeruginosa* 200-300 mg/kg/dobę;

## Cefoperazon

Antybiotyk warto umieścić w receptariuszu szpitalnym jedynie dla zakażeń dróg żółciowych; wobec *Enterobacteriaceae* działa gorzej niż ceftriakson/cefotaksym, a wobec *Pseudomonas aeruginosa* gorzej niż ceftazydym [26].

## Cefoperazon/sulbaktam

Ze względu na znikomą liczbę badań klinicznych nie jest zalecane jego umieszczanie w receptariuszu szpitalnym; w leczeniu zakażeń o etiologii *Acinetobacter baumannii* preferowane jest podawanie sulbaktamu w skojarzeniu z ampicyliną.

## IV. CEFALOSPORYNY IV GENERACJI

### Cefepim

W stosunku do cefalosporyn III generacji charakteryzuje się lepszym działaniem wobec *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Morganella morganii* i *Serratia spp.*; jest mniej podatny na działanie beta-laktamaz AmpC [26].

Niedawno opublikowano dwie metaanalizy wskazujące na zwiększoną śmiertelność przy stosowaniu cefepimu w porównaniu z innymi antybiotykami w leczeniu ciężkich zakażeń [89] oraz gorączki neutropenicznej [90]. Jednakże szersza metaanaliza przeprowadzona przez Food and Drug Administration nie potwierdziła tych spostrzeżeń [91].

### 1. Wskazania do stosowania empirycznego

- Gorączka neutropeniczna [62]
- Zapalenie płuc u pacjentów leczonych respiratorem: w zależności od sytuacji epidemiologicznej w oddziale [46,47,48]
- Zapalenie otrzewnej: zakażenia o ciężkim przebiegu [45]
- Leczenie szpitalnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych związanych z zabiegiem w skojarzeniu z wankomycyną [13]

### 2. W terapii celowanej

- W terapii celowanej główne zastosowanie to leczenie zakażeń powodowanych przez *Enterobacteriaceae* produkujące AmpC oraz, w zależności od wartości MIC, stanowi opcję w leczeniu zakażeń o etiologii *Pseudomonas aeruginosa*; oprócz

wymienionych wskazań do terapii empirycznej jest stosowany w leczeniu zakażeń układu moczowego oraz skóry i tkanek miękkich [26]

### 3. Dawkowanie

- Łagodne zakażenia układu moczowego: 0,5–1 g iv co 12 godz.
  - Ciężkie zakażenia, w tym gorączka neutropeniczna: 2 g iv co 8 godz.
  - Dawkowanie u dzieci: 100 mg/kg/dobę iv w 2 dawkach podzielonych; gorączka neutropeniczna: 150 mg/kg/dobę iv w 3 dawkach podzielonych
-

## Karbapenemy

Ze względu na pozycję karbapenemów jako antybiotyków ostatniej szansy w leczeniu zakażeń szpitalnych oraz coraz poważniejsze informacje o lawinowym rozprzestrzenianiu się w Polsce *Enterobacteriaceae* produkujących karbapenemazy istotne jest oszczędne stosowanie tej grupy leków i ograniczenie sytuacji, w których są nadużywane.

### 1. Charakterystyka porównawcza karbapenemów

- Imipenem, meropenem, doripenem są antybiotykami o zbliżonym spektrum działania i podobnej skuteczności; doripenem ma aktualnie węższą rejestrację niż imipenem i meropenem, która obejmuje: szpitalne (w tym respiratorowe) zapalenia płuc, powikłane zakażenia wewnętrzbrzuszne, powikłane zakażenia dróg moczowych [92]
- Rejestracja wskazań do stosowania ertapenemu w Europie obejmuje: zakażenia w obrębie jamy brzusznej, pozaszpitalne zapalenie płuc, ostre zakażenia ginekologiczne, zakażenia skóry i tkanek miękkich w stopie cukrzycowej [93]; rejestracja FDA obejmuje dodatkowo powikłane zakażenia układu moczowego [94]; w rejestracji FDA doprecyzowane są wskazania ginekologiczne, które nie obejmują stanów zapalnych miednicy mniejszej i dotyczą: powikłań chirurgicznych, septycznego poronienia oraz poporodowego *endomyometritis*
- Porównawcze spektrum działania:
  - doripenem i meropenem są nieco bardziej aktywne *in vitro* niż imipenem wobec *Enterobacteriaceae* jednakże brak jest badań porównawczych wskazujących na kliniczne znaczenie tych różnic [26,95]
  - doripenem, imipenem i meropenem mają zbliżoną aktywność *in vitro* wobec *Acinetobacter baumannii* [96]
  - doripenem posiada 2-4 krotnie mniejsze MIC niż imipenem i meropenem wobec dzikich szczepów *Pseudomonas aeruginosa* [97,98]; znaczenie kliniczne tych różnic nie zostało wyjaśnione, w jednym badaniu randomizowanym porównującym doripenem z imipenem w leczeniu zapaleń płuc związanych z respiratorem, skuteczność kliniczna był podobna natomiast w grupie chorych zakażonych *Pseudomonas aeruginosa* stwierdzono wyższy odsetek wyleczeń u pacjentów leczonych doripenemem, jednakże różnice nie były statystycznie znamienne [99]; nie wykazano różnic w skuteczności obu karbapenemów w leczeniu zapaleń płuc o etiologii *Pseudomonas aeruginosa* w eksperymentalnym badaniu wykonanym na królikach, również przy zastosowaniu wysokich dawek doripenemu [100]
  - ertapenem w przeciwieństwie do pozostałych karbapenemów nie jest aktywny wobec *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis*
  - karbapenemy nie działają na szczepy MRSA, *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia*

### 2. Stosowanie karbapenemów w leczeniu zakażeń pozaszpitalnych

- Stosowanie ertapenemu w pozaszpitalnym zapaleniu płuc: w ciężkich pozaszpitalnych zapaleniach płuc leczeniem z wyboru powinna być cefalosporyna III generacji (ceftriakson, cefotaksym) z makrolidem [16]
- W pozaszpitalnym zapaleniu otrzewnej wg wytycznych IDSA [45]:
  - ertapenem może być stosowany w zakażeniach umiarkowanie ciężkich a dobrą alternatywę dla ertapenemu stanowią: ampicylina z sulbaktamem, tykarcylina z klawulaniumem oraz metronidazol w skojarzeniu z cefazoliną, cefuroksymem lub ciprofloksacyną
  - w ciężkiej postaci pozaszpitalnego zapalenia otrzewnej alternatywę dla imipenemu, meropenemu, doripenemu mogą stanowić: piperacylina z tazobaktamem oraz w duoterapii skojarzenie cefalosporyny III/IV generacji z metronidazolem
  - w pozaszpitalnym zapaleniu otrzewnej: nie wykazano przewagi ertapenemu nad piperacyliną z tazobaktamem w ciężkim, powikłanym zapaleniu otrzewnej [101]
  - jeżeli ertapenem jest stosowany w pozaszpitalnym zapaleniu otrzewnej, to w niepowikłanym, umiarkowanie ciężkim i dobrze leczącym się zakażeniu czas podawania antybiotyku może być skrócony z 5 do 3 dni [102]
- W pneumokokowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych może być stosowany jedynie meropenem i nie jako antybiotyk pierwszego rzutu [13]
- Stosowanie antybiotyków w ostrym martwicznym zapaleniu trzustki: wg dwóch rekomendacji opracowanych zgodnie z EBM zalecenia stosowania antybiotyków w ostrym martwicznym zapaleniu trzustki brzmią następująco:
  - nie ma wskazań do podawania antybiotyku w ostrym zapaleniu trzustki przebiegającym bez martwicy; z powodu braku wystarczających dowodów i rozbieżnych opinii ekspertów nie zaleca się rutynowego podawania antybiotyków i leków przeciwgrzybiczych u pacjentów z ostrym martwicznym zapaleniem trzustki; w najbliższym czasie należy zidentyfikować grupę chorych, u których podawanie antybiotyku może przynosić korzyści [103]

- w ostrym zapaleniu trzustki profilaktyka antybiotykowa powinna być ograniczona do pacjentów, u których w obrazie tomografii komputerowej obszar martwicy przekracza 30% miąższu trzustki; powstanie zakażenia w obrębie martwicy należy podejrzewać u pacjentów ze sterylną postacią martwicy, jeżeli objawy lub odchylenia wskazujące na zakażenie powstają lub utrzymują się po 7–10 dniach trwania choroby, w tej sytuacji zalecane jest wykonanie punkcji cienkoigłowej, a wybór antybiotyku powinien być weryfikowany wynikiem badania mikrobiologicznego [104]
- trzy niedawno opublikowane badania randomizowane i podwójnie zaślepione wskazują na brak przewagi antybiotyku nad placebo w ostrym martwiczym zapaleniu trzustki [105,106,107]
- Zakażenia w przypadkach stopy cukrzycowej: powinny być leczone agresywną antybiotykoterapią; w terapii empirycznej należy wesprzeć się wcześniejszymi wynikami badań mikrobiologicznych; w łagodniejszych zakażeniach antybiotyk początkowo powinien być ukierunkowany na etiologię gronkowcową; w cięższych zakażeniach istnieje konieczność poszerzenia spektrum działania; alternatywą dla karbapenemów w leczeniu empirycznym ciężkich zakażeń może być: 1) ciprofloksacyna z klindamycyną, 2) wankomycyna z ceftazydymem i metronidazolem, 3) piperacylina z tazobaktamem [49]

### 3. Stosowanie karbapenemów w leczeniu zakażeń szpitalnych

#### Terapia celowana

- Pałeczki *Enterobacteriaceae* wytwarzające ESBL: ponieważ wytwarzaniu ESBL często towarzyszą mechanizmy oporności na inne antybiotyki, w tym aminoglikozydy, fluorchinolony i kotrimoksazol, to karbapenemy mogą być jedyną skuteczną opcją terapeutyczną [108,109,110]; w przypadku wrażliwości na inne antybiotyki, karbapenemy powinny stanowić lek pierwszego rzutu w leczeniu ciężkich zakażeń o tej etiologii [111,112]; inne grupy, fluorochinolony, aminoglikozydy, kolistyna i tigecyklina mogą być stosowane jedynie jako leczenie drugiego rzutu; w przypadku stosowania ciprofloksacyny, mimo wyjściowej wrażliwości, wykazano częstsze niepowodzenia terapeutyczne niż w przypadku karbapenemów w leczeniu zakażeń krwi o etiologii *Enterobacteriaceae* produkujących ESBL [113]; amoksycylina z klawulanianem lub piperacylina z tazobaktamem mogą stanowić alternatywną terapię w przypadku zapalenia pęcherza moczowego gdy stwierdzana jest lekowrażliwość [65, 114]; w grupie pacjentów z zapaleniem pęcherza moczowego leczonych doustną formą amoksycyliny z klawulanianem skuteczność wyniosła 93% gdy MIC  $\leq$  8 $\mu$ g/ml i 56% gdy szczepy były średnio wrażliwe z MIC  $\geq$  16 $\mu$ g/ml [114]; w tym samym badaniu w leczeniu pozaszpitalnych zapaleń pęcherza moczowego o etiologii *Enterobacteriaceae* produkujących ESBL uzyskano wysoką skuteczność 93% w leczeniu fosfomycyną; aktywność tigecykliny *in vitro* wobec pałeczek *Enterobacteriaceae* jest bardzo wysoka [115], jednakże potwierdzenia wymaga skuteczność kliniczna. Antybiotyk ten nie jest zarejestrowany do leczenia zakażeń często powodowanych przez *Enterobacteriaceae* tj. w zakażeniach układu moczowego i zakażeniach łożyska krwi; w przypadku stosowania innych antybiotyków niż karbapenemy w leczeniu zakażeń wywołanych przez *Enterobacteriaceae* produkujące ESBL należy potwierdzić ich wrażliwość i monitorować odpowiedź kliniczną na leczenie z szybkim przejściem na karbapenemy jeśli reakcja nie będzie wystarczająca [112]; wstępne badania wskazują, że stosowanie ertapenemu zamiast pozostałych karbapenemów może ograniczać częstość występowania w oddziale szczepów *Pseudomonas aeruginosa* opornych na karbapenemy [116,117]; jeżeli te wstępne badania zostaną potwierdzone, ertapenem mógłby być stosowany jako karbapenem pierwszego rzutu w leczeniu zakażeń powodowanych przez pałeczki *Enterobacteriaceae* ESBL-dodatnie w zarejestrowanych wskazaniach, w szczególności gdy u pacjenta stwierdzone są w trakcie hospitalizacji czynniki ryzyka zakażenia *Pseudomonas aeruginosa*
- *Pseudomonas aeruginosa*: lekami z wyboru w leczeniu zakażeń o tej etiologii powinny być piperacylina ceftazydym lub cefepim [112]; w szerokiej metaanalizie dotyczącej skuteczności leczenia szpitalnych zapaleń płuc wykazano, że gdy etiologię stanowił *Pseudomonas aeruginosa*, karbapenemy (imipenem, meropenem) charakteryzowały się mniejszą skutecznością kliniczną, słabszą eradykacją drobnoustroju z miejsca zakażenia oraz zdecydowanie większym potencjałem generowania oporności niż inne antybiotyki antypseudomonasowe [118]; w innej metaanalizie wykazano, że w leczeniu zapaleń płuc o etiologii *Pseudomonas aeruginosa* przy stosowaniu imipenemu, kliniczny sukces oraz eradykacja drobnoustroju następowały rzadziej niż w przypadku stosowania innych antybiotyków działających na ten drobnoustrój [119]; w badaniach *in vitro*, narastanie oporności *Pseudomonas aeruginosa* następuje rzadziej dla doripenemu, jednakże znaczenie kliniczne tych spostrzeżeń nie zostało wyjaśnione [120,121,122]
- *Acinetobacter baumannii*: nie został do tej pory określony optymalny wybór antybiotykoterapii zakażeń powodowanych przez ten drobnoustrój z powodu braku badań porównujących skuteczność kliniczną antybiotyków, na które *Acinetobacter baumannii* jest wrażliwy [123]; karbapenemy najczęściej stanowią antybiotyk z wyboru w leczeniu zakażeń powodowanych przez szczepy wielooporne; mimo, że średnia wrażliwość na karbapenemy w Europie przekracza 80% [124] to istotna jest znaczna rozpiętość wrażliwości między oddziałami intensywnej terapii co zapewne wynika z lokalnego epidemicznego rozprzestrzenienia tego drobnoustroju [125,126,127,128]

## Terapia empiryczna

Wybór karbapenemu w leczeniu zakażeń szpitalnych jest zależny od następujących czynników:

- Rodzaju zakażenia i jego stopnia ciężkości: antybiotyk o szerokim spektrum działania wobec bakterii Gram-ujemnych, w tym karbapenem, powinien być zastosowany u pacjentów z ciężkim szpitalnym zapaleniem płuc lub w zakażeniu przebiegającym z obrazem klinicznym sepsy; karbapenem powinien być rzadziej stosowany w terapii empirycznej, gdy źródłem zakażenia jest linia naczyniowa obwodowa lub centralna z wyjątkiem obrazu klinicznego sepsy lub obecności neutropenii [215]
- Sytuacji epidemiologicznej oddziału: oddziały o dużej zapadalności na zakażenia szpitalne, takie jak oddziały intensywnej terapii, hematologiczne, oparzeniowe, powinny prowadzić analizę retrospektywną zakażeń i określać profil lekooporności drobnoustrojów, od którego zależeć będzie dobór antybiotyków pierwszego rzutu do terapii empirycznej ciężkich zakażeń szpitalnych
- Występowania czynników ryzyka zakażenia wielolekoopornym drobnoustrojem: zalicza się do nich głównie: pobyt w oddziale intensywnej terapii, długotrwałą hospitalizację, wcześniejszą antybiotykoterapię, wcześniejszą kolonizację
- Stosowanie karbapenemów w terapii deeskalacyjnej: w terapii empirycznej pacjenta z podejrzeniem ciężkiego zakażenia, terapia deeskalacyjna oznacza wybór, antybiotyk o szerokim spektrum działania a następnie zmianę na antybiotyk o węższym spektrum lub całkowite odstawienie gdy uzasadnia to obraz kliniczny oraz wyniki badań mikrobiologicznych [129]. Stosowanie karbapenemów w terapii empirycznej ciężkich zakażeń, do których dochodzi w oddziałach intensywnej terapii, prowadzi do mniejszej śmiertelności niż w przypadku zastosowania innych antybiotyków beta-laktamowych [130], z wydzieleniem grupy pacjentów, u których etiologię zakażenia stanowi *Pseudomonas aeruginosa* [118,119]. Stosowanie karbapenemów w terapii deeskalacyjnej jest uzasadnione gdy dominującym problemem oddziału są zakażenia o etiologii *Enterobacteriaceae* produkujących ESBL lub *Acinetobacter baumannii*, jednakże na oddziale, w którym zakażenia są powodowane głównie przez *Pseudomonas aeruginosa* lub *Enterobacteriaceae* wytwarzające karabepnemazy wybór tych antybiotyków jako leków pierwszego rzutu w terapii empirycznej może być nieuzasadniony lub od początku istnieje konieczność dodania aminoglikozydu lub kolistyny; stosowanie terapii deeskalacyjnej jest bardziej uzasadnione niż terapii eskalacyjnej, w której, w przypadku braku odpowiedzi rozszerzane jest spektrum działania podawanych leków [131,132]; w praktyce klinicznej często nie dochodzi do zawężenia spektrum działania po otrzymaniu wyników badań mikrobiologicznych, które uzasadniają taka zmianę [133], co może prowadzić do nadużywania antybiotyków ostatej szansy [134]

## Dawkowanie karbapenemów

### Imipenem

- Zarejestrowane dawkowania [135]:
  - zakażenia lekkie 4 x 250 mg/dobę, umiarkowane 3 x 500 mg/dobę, ciężkie: 4 x 500 mg/dobę;
  - ciężkie i zagrażające życiu powodowane przez mniej wrażliwe drobnoustroje (przede wszystkim niektóre szczepy *Pseudomonas aeruginosa*) 1 g co 6-8 godz.,
  - u dzieci powyżej 3 miesiąca życia i z wagą poniżej 40 kg: 60 mg/kg/dobę w 4 dawkach podzielonych
- Modyfikacje dawkowania, przegląd piśmiennictwa
  - przy dawkowaniu imipenemu 3 x 1 g i 4 x 500 mg czas powyżej MIC (T>MIC) jest porównywalny [136]
  - w jednym badaniu wykazano, że u dzieci krytycznie chorych z bardzo ciężkim zakażeniem dawka dobową 60 mg/kg może być zbyt niska i imipenem powinien być dawkowany 100 mg/kg/dobę w 3 lub 4 dawkach podzielonych [137]
  - u pacjentów z gorączką neutropeniczną, w analizie farmakodynamiki, dawkowanie imipenemu 3g/dobę zamiast 2g/dobę prowadzi do uzyskania właściwego czasu powyżej MIC u zdecydowanie większej liczby chorych, wskazując na dawkowanie 500 mg podawane co 4 godz. lub 750 mg we wlewie trwającym 2 godz. podawane co 6 godz. [138]; na niewielkiej grupie 25 chorych z gorączką neutropeniczną stwierdzono, że przy dawkowaniu imipenemu 4 x 500 mg zbyt niskie stężenie mogły być przyczyną braku reakcji u co najmniej 3 chorych [139]; brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa takiego dawkowania a skuteczność kliniczna powinna zostać jeszcze potwierdzona

### Meropenem

- Zarejestrowane dawkowania [140]:
  - zapalenia płuc, zakażenia układu moczowego, zakażenia narządu rodno (m.in. stany zapalne endometrium) oraz stany zapalne skóry i tkanek miękkich: 500 mg dożylnie co 8 godzin
  - wewnątrzszpitalne zapalenia płuc, zapalenie otrzewnej, zakażenia u chorych z neutropenią, posocznica: 1 g dożylnie co 8 godzin
  - zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych: 2 g dożylnie co 8 godzin

- dzieci 3 miesiąc życia-12 rok życia: 10-20 mg/kg co 8 godz.
- Modyfikacje dawkowania - wlew przedłużony, przegląd piśmiennictwa: celem przedłużania wlewu antybiotyku jest uzyskanie wystarczającego czasu > MIC do osiągnięcia efektu bakteriobójczego , w przypadku karbapenemów wynosi on > 40% [141,142]; analizy oparte na modelach farmakodynamicznych wskazują na następujące:
  - w przypadku drobnoustrojów z wysokim MIC (na granicy punktu odcięcia tj. 4 µg/ml, wg CLSI) dla meropenemu przedłużenie wlewu 1g z 30 min na 3 godz. powoduje, że T > MIC przez co najmniej 40% czasu, jest osiągnięty w 90% przypadków a przy krótkim wlewie zaledwie w 64% [143];
  - przy zastosowaniu modeli farmakodynamicznych wykazano, że dawkowanie meropenemu 500 mg co 8 godz. podawanego przez 1 lub 3 godz. daje wystarczający czas > MIC dla większości drobnoustrojów z wyjątkiem *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii* [144]
  - dwie analizy wykazały, że dawkowanie meropenemu 500 mg co 6 godz. podawane przez okres 30 minut daje podobny okres > MIC jak dawkowanie 1 g co 8 godz. , łącznie z *Pseudomonas aeruginosa* i również u pacjentów z neutropenią[145,146];
  - metaanaliza badań dotyczących farmakokinetycznych i farmakodynamicznych aspektów dawkowania meropenemu przeprowadzona w 2010 roku wykazała [147]:
    - 1) zostało przeprowadzone 16 badań, z tego 13 dotyczyło analiz farmakodynamicznych przy zastosowaniu symulacji Monte Carlo, 5 dotyczyło badań klinicznych oraz 3 badań farmakoekonomicznych
    - 2) przedłużone wlewy zwiększają prawdopodobieństwo uzyskania wystarczającego czasu > MIC , jakkolwiek nie wykazano poprawy rokowań w leczeniu zakażeń
    - 3) mniejsze dawki (500 mg) i częściej podawane (co 6 godz.) najpewniej prowadzą do uzyskania pożądanego czasu > MIC i podobnej skuteczności klinicznej przy równoczesnym uzyskaniu oszczędności
    - 4) brak jest badań, które oceniały efekty uboczne przy stosowaniu alternatywnych sposobów dawkowania
  - Przy podawaniu meropenemu należy zwrócić uwagę na czas utrzymywania stabilności roztworu: do 4 godz. w soli fizjologicznej i do 1 godz. w 5% glukozie wg wskazań zarejestrowanych przez FDA [148]; wg nowej karty charakterystyki leku meropenemu (Meropenem – Astra Zeneca), obowiązującej w Polsce z dnia 22 lutego 2011 roku, producent zaleca podanie leku w infuzji trwającej nie dłużej niż 1 godz. od rozpuszczenia
  - Wg niektórych źródeł dawkowanie meropenemu u dzieci z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych powinno wynosić 120 mg/kg/dobę w 3 dawkach podzielonych (max 6g) [23]

### Doripenem

- Zalecenia producenta [149]:
  - wewnątrzszpitalne zapalenie płuc , w tym u pacjentów leczonych mechaniczną wentylacją: 500 mg co 8 godz.; czas trwania infuzji 1 godz. lub 4 godz.; biorąc pod uwagę dane farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, podawanie infuzji przez cztery godziny może być bardziej odpowiednie w zakażeniach wywołanych przez mniej wrażliwe patogeny ; ten schemat dawkowania należy również brać pod uwagę w przypadkach szczególnie ciężkich zakażeń
  - powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne: 500 mg co 8 godz.; czas podawania infuzji 1 godz.
  - powikłane zakażenia układu moczowego: 500 mg co 8 godz.; czas podawania infuzji 1 godz.
- Modyfikacje dawkowania, przegląd piśmiennictwa:
  - czas podawania infuzji 500 mg przez 1 godz. jest wystarczający gdy MIC doripenemu dla zidentyfikowanego drobnoustroju wynosi  $\leq 1$  µg/ml, natomiast przy przedłużeniu wlewu do 4 godz. doripenem może być skuteczny gdy MIC wynosi 4 µg/ml [150]
  - w przypadku drobnoustroju o MIC 8 µg/ml wykazano, że dawkowanie 1 g co 8 godz. we wlewach trwających 4 godz. może być jeszcze skuteczne[151]

## Monobaktamy

### Aztreonam

- Jest aktywny jedynie wobec bakterii Gram-ujemnych
- Jest bardzo dobrze tolerowany i jest jedynym antybiotykiem beta-laktamowym, który nie wykazuje krzyżowych reakcji alergicznych z penicylinami i cefalosporynami i może być stosowany nawet w przypadku reakcji anafilaktycznych na te antybiotyki [6,26]
- U pacjentów uczulonych na antybiotyki beta-laktamowe może być stosowany w następujących sytuacjach: zakażenia dróg moczowych, zapalenia płuc, zakażenia tkanek miękkich i skóry, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia krwi
- Może być stosowany jako alternatywa do aminoglikozydów u pacjentów z niewydolnością nerek

#### Dawkowanie:

- umiarkowane zakażenia: 1–2 g co 8–12 godz.
- ciężkie zakażenia: 2 g co 6–8 godz.
- u dzieci: 30 mg/kg co 6–8 godz., a w ciężkich zakażeniach: 50 mg/kg co 6–8 godz.

## Aminoglikozydy

### 1. Stosowanie w monoterapii

Stosowanie aminoglikozydów było niedawno przedmiotem obszernej metaanalizy badań dotyczących skuteczności i toksyczności tej grupy antybiotyków w monoterapii. Sformułowano następujące wnioski [152]:

- W zakażeniu układu moczowego aminoglikozydy są równie skuteczne jak antybiotyki beta-laktamowe i fluorochinolony; objawy uboczne po stosowaniu antybiotyków beta-laktamowych występowały częściej i miały charakter zmian skórnych, zaburzeń żołądkowo-jelitowych i wątrobowych; objawy nefrotoksyczności występowały częściej u leczonych aminoglikozydem (1 na 18 leczonych), jednakże nie została określona ciężkość nefrotoksyczności i jej odwracalność; we wnioskach metaanaliza wskazuje na zasadność stosowania aminoglikozydu w monoterapii zakażeń układu moczowego u pacjentów bez niewydolności nerek, bez niedoborów odporności i nie zaleca się stosowania u kobiet w ciąży
- W leczeniu innych zakażeń, w tym zapalenia płuc, zakażeń w obrębie jamy brzusznej, tkanek miękkich i skóry, aminoglikozydy są mniej skuteczne niż antybiotyki beta-laktamowe, a ich stosowanie w monoterapii w bakteriemii skutkuje znacząco wyższą śmiertelnością niż przy leczeniu antybiotykami beta-laktamowymi
- Brak badań porównujących skuteczność stosowania aminoglikozydów w leczeniu zakażeń powodowanych przez wielooporne drobnoustroje Gram-ujemne w stosunku do kolistyny, tetracyklin w tym tygecykliny

### 2. Terapia skojarzona

Ocena efektu kojarzenia antybiotyków beta-laktamowych z aminoglikozydem była przedmiotem 4 metaanaliz:

- Metaanaliza Cochrane dotycząca pacjentów z sepsą, przeprowadzona na podstawie 64 badań obejmujących 7586 pacjentów: nie wykazała różnicy w skuteczności leczenia zakażenia, śmiertelności, ryzyku narastania oporności w leczeniu beta-laktamem w monoterapii oraz w skojarzeniu z aminoglikozydem; stwierdzono częstsze występowanie nefrotoksyczności w duoterapii [153]
- W metaanalizie przeprowadzonej na podstawie 17 badań dotyczących stosowania duo- lub monoterapii u pacjentów z bakteriami powodowaną przez bakterie Gram-ujemne nie wykazano większej skuteczności kojarzenia antybiotyków beta-laktamowych z aminoglikozydem w stosunku do monoterapii z zastosowaniem beta-laktamu; w przypadku bakteriemii o etiologii *Pseudomonas aeruginosa* stwierdzono wyraźne zmniejszenie śmiertelności przy terapii skojarzonej [154]
- W dwóch metaanalizach dotyczących pacjentów z gorączką neutropeniczną nie wykazano przewagi terapii skojarzonej nad monoterapią przy zastosowaniu beta-laktamu; w jednej metaanalizie wykazano przewagę monoterapii ze względu na mniejszą liczbę objawów ubocznych i nadkażeń grzybiczych [155,156]
- Nie wykazano w badaniach randomizowanych przewagi w terapii bakteryjnych zakażeń wsierdza powodowanych przez oraz *Streptococcus viridans*; brak jest badań porównawczych dotyczących leczenia zapaleń wsierdza powodowanych przez enterokoki, niemniej jednak towarzystwa naukowe zalecają dodawanie aminoglikozydu [157]

### 3. Uwzględniając powyższe, wskazania do stosowania aminoglikozydów w leczeniu szpitalnym można ująć następująco:

- W monoterapii jako leczenie empiryczne mogą być stosowane jedynie w zakażeniach układu moczowego, w tym w odmiedniczkowym zapaleniu nerek u pacjenta bez czynników ryzyka nefrotoksyczności lub gdy antybiogram uniemożliwia stosowanie mniej toksycznych preparatów
- W terapii skojarzonej z antybiotykiem beta-laktamowym mogą być stosowane jako terapia empiryczna, jeżeli podejrzewane jest zakażenie szczepem wieloopornym lub gdy do zakażenia doszło w ośrodku o dużej oporności na antybiotyki beta-laktamowe
- Stosowanie aminoglikozydów w skojarzeniu jest zalecane w ciężkich zakażeniach o etiologii *Pseudomonas aeruginosa*
- Mimo małej ilości badań stosowanie aminoglikozydów w skojarzeniu jest zalecane w przypadku zapalenia wsierdza o etiologii enterokokowej i gronkowcowej
- W świetle poważnych objawów ubocznych związanych ze stosowaniem antybiotyków beta-laktamowych, takich jak cefalosporyny, karbapenemy, penicyliny z inhibitorami, stosowanie aminoglikozydów jest uzasadnione u noworodków, zarówno w leczeniu zakażeń wczesnych, jak i zakażeń późnych [158,159,160,161]
- Aminoglikozydy należy odstawić po uzyskaniu stabilizacji stanu klinicznego pacjenta lub uzyskaniu wyniku badania mikrobiologicznego, który daje możliwość zastosowania mniej toksycznych antybiotyków; dłuższe stosowanie jest zalecane jedynie w bakteryjnym zapaleniu wsierdza

### 4. Wybór aminoglikozydu

- W receptariuszu szpitalnym można rozważyć ujęcie następujących aminoglikozydów: gentamycyny, amikacyny, tobramycyny (tobramycyna nie jest zarejestrowana w Polsce, jednakże warto ją pozyskiwać w ośrodkach o częstym występowaniu

zakażeń o etiologii *Pseudomonas aeruginosa*), netilmycyny

- Gentamycyna jest stosowana jako terapia skojarzona w leczeniu zakażeń gronkowcowych, *Streptococcus agalactiae* lub enterokokowych oraz w zakażeniach pozaszpitalnych
- Amikacyna jest stosowana, gdy występuje podejrzenie lub gdy została potwierdzona oporność na gentamycynę wśród bakterii Gram-ujemnych; z powodu szerszego spektrum działania wobec bakterii Gram-ujemnych jest częściej stosowana w zakażeniach szpitalnych
- Tobramycyna: aminoglikozyd z wyboru w leczeniu zakażeń o etiologii *Pseudomonas aeruginosa*; jednakże wybór zależy od MIC
- Netilmycyna: słabsze działanie niż gentamycyna wobec *Pseudomonas aeruginosa* oraz *Serratia spp.*; częściej może być skuteczna (*in vitro*) wobec *Acinetobacter baumannii*
- Porównawcza toksyczność aminoglikozydów:
  - na próbie 10000 badanych pacjentów stwierdzono następującą częstość występowania nefrotoksyczności: gentamycyna – 14%, tobramycyna – 12,9%, amikacyna – 9,4%, netilmycyna – 8,7% [162]; w jednym z badań wykazano zbliżoną nefrotoksyczność gentamycyny i netilmycyny [163]
  - amikacyna częściej niż gentamycyna powoduje uszkodzenie przedsionka ucha środkowego [162]
  - w celu ograniczenia powstawania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tej grupy antybiotyków ważniejsze niż wybór aminoglikozydu jest przestrzeganie wskazań do ich stosowania oraz skracanie czasu kuracji; o wyborze danego aminoglikozydu powinno przede wszystkim decydować spektrum jego działania

#### 5. Dawkowanie aminoglikozydów u dorosłych

- Dawkowanie raz vs. kilka razy na dobę: metaanalizy porównujące dawkowanie gentamycyny 1 lub 3 razy na dobę u dorosłych wskazują na [164,165,166,167]:
  - zbliżoną skuteczność lub niewiele większą skuteczność w przypadku dawkowaniu raz na dobę
  - porównywalną ototoksyczność
  - porównywalną lub niewielką tendencję do mniejszej nefrotoksyczności w dawkowaniu raz na dobę; niewielkie zmniejszenie nefrotoksyczności oraz opóźnienie występowania tych objawów ubocznych jest zauważalne przy krótkim czasie leczenia i jest porównywalne dla obu sposobów podawania, gdy czas kuracji przekracza 7 dni
- Gentamycyna:
  - dawkowanie kilka razy na dobę: zalecane jest stosowanie tego dawkowania w przypadku bakteryjnego zapalenia wsierdza o etiologii *Enterococcus sp.* w dawce 3 x 1 mg/kg; w przypadku zakażeń o etiologii bakterii Gram-ujemnych stosowana jest pierwsza dawka nasycająca 2–2,5 mg/kg (3 mg/kg w leczeniu wstrząsu septycznego) i następnie 1,7 mg/kg co 8 godz.; ten sposób dawkowania dotyczy osób dorosłych z klirensiem kreatyniny > 90 ml/min; dawka nasycająca jest niezależna od klirensu kreatyniny i dodatkowo u osób otyłych powinna być wyliczona wg tzw. idealnej masy ciała; dawka podtrzymująca jest zależna od klirensu kreatyniny
  - dawkowanie raz na dobę: w skojarzeniu z antybiotykiem beta-laktamowym dawkowanie wynosi 4–5 mg/kg, natomiast gdy jest stosowana w monoterapii z powodu ciężkiego zakażenia dawka może wzrastać do 7 mg/kg/dobę; w przypadku bakteriemii powodowanej przez drobnoustroje Gram-ujemne o MIC ≤ 1 mg/L wystarczające może być dawkowanie 5 mg/kg, natomiast gdy MIC = 2 mg/L, dawka 7 mg/kg może być bardziej skuteczna [168]
- Tobramycyna: dawkowanie jest takie samo jak gentamycyny
- Amikacyna:
  - dawkowanie dwa razy na dobę na dobę: najczęściej amikacyna jest podawana w dawce 7,5 mg/kg co 12 godz.
  - dawkowanie jednorazowe: 15–20 mg/kg/dobę; w jednym badaniu dotyczącym leczenia pacjentów w ciężkiej sepsie spowodowanej zakażeniem wieloopornym szczepem *Pseudomonas aeruginosa*, amikacyna była stosowana w jednorazowej dawce dobowej 25–50 mg/kg, tak aby uzyskać stosunek maksymalnego stężenia do MIC 8–10 (C<sub>max</sub>:MIC) [169]
- Netylmycyna: dawkowanie 5–6 mg/kg/dobę w 1 dawce lub 3 dawkach podzielonych [6]; w ciężkich zakażeniach netylmycyna była podawana 2,2-3,6 mg/kg co 8 godz. [6,26]

#### 6. Dawkowanie aminoglikozydów u dzieci i noworodków

- U noworodków i małych dzieci dawkowanie aminoglikozydów jest odmienne od dawkowania u starszych dzieci i dorosłych ze względu na większą objętość dystrybucji i zmniejszony współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) różnice te są dodatkowo nasilone u noworodków z bardzo małą wagą urodzeniową [170]

- W metaanalizie z 2004 roku przeprowadzonej na podstawie badań prowadzonych wśród dzieci stwierdzono małą liczbę badań randomizowanych wskazujących na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania aminoglikozydów w jednej dawce dobowej [171]
- W metaanalizie Cochrane z 2010 roku przeprowadzonej na podstawie 18 badań randomizowanych u noworodków z sepsą stwierdzono, że aktualne dane nie są wystarczające, aby stwierdzić przewagę dawkowania gentamycyny raz na dobę vs. trzy razy; mimo iż dane farmakokinetyczne wskazują, że stosowanie raz na dobę prowadzi do uzyskania większych stężeń maksymalnych przy jednoczesnym unikaniu nefrotoksycznych stężeń minimalnych, to nie zaobserwowano różnic w nefrotoksyczności i ototoksyczności; badania dotyczyły noworodków > 32. tygodnia życia [172]
- Dawkowanie zalecane przez American Academy of Pediatrics [24]:
  - Poza okresem noworodkowym:
    - łagodne i umiarkowane zakażenia: podawanie aminoglikozydów nie jest zalecane
    - zakażenia ciężkie:
      - gentamycyna i tobramycyna: 3–7,5 mg/kg/dobę w 3 dawkach podzielonych; dawkowanie 1 x 5-6 mg/kg/dobę jest aktualnie na etapie badań u dzieci
      - amikacyna: 15–22,5 mg/kg/dobę w 3 dawkach podzielonych (maksymalnie 1,5 g)
      - netylmycyna: nieuwzględniona

#### W okresie noworodkowym:

Tabela 2. Dawkowanie aminoglikozydów w okresie noworodkowym: dawka (mg/kg) oraz częstość podawania

Aminoglikozyd	0.-4. tydzień życia Waga < 1200 g	Wiek < 1. tygodnia		Wiek ≥ 1. tygodnia	
		Waga 1200-2000 g	Waga > 2000 g	Waga 1200-2000 g	Waga > 2000 g
<b>Gentamycyna Tobramycyna</b>	2,5 co 18-24 godz.	2,5 co 12 godz.	2,5 co 12 godz.	2,5 co 8 lub 12 godz.	2,5 co 8 godz.
<b>Amikacyna</b>	7,5 co 18-24 godz.	7,5 co 12 godz.	7,5-10 co 12 godz.	7,5-10 co 8 lub 12 godz.	10 co 8 godz.

- Monitorowanie stężeń aminoglikozydów:
  - nie jest jasne, czy oznaczenie stężenia aminoglikozydów powinno być prowadzone w trakcie każdej kuracji [173]
  - oznaczane mogą być dwa rodzaje stężeń: maksymalne (po podaniu aminoglikozydu), które określa skuteczność aminoglikozydu i minimalne (tuż przed podaniem następnej dawki), które określa ryzyko toksyczności
  - wg kilku badań śmiertelność może być mniejsza, gdy stężenie maksymalne gentamycyny wynosi > 4–5 mg/L w ciężkich zakażeniach krwi o etiologii bakterii Gram-ujemnych i > 6–8 mg/L w zapaleniach płuc, natomiast toksyczność jest zmniejszona, gdy stężenia minimalne wynoszą < 2–4 mg/L [174]
  - stężenia aminoglikozydów powinny być oznaczane przynajmniej w następujących przypadkach: gdy czas kuracji przekracza 7 dni, w leczeniu ciężkich zakażeń, u pacjentów z niewydolnością nerek, w leczeniu zakażeń w mukowiscydozie, a wg niektórych źródeł u każdego pacjenta
  - stężenie aminoglikozydów u pacjentów z prawidłową czynnością nerek wystarczy oznaczyć tylko raz w trakcie kuracji; u pacjentów z ciężkim zakażeniem oznaczenie wykonywane jest po podaniu pierwszej dawki
  - pożądane stężenia gentamycyny przy podawaniu kilka razy na dobę [175]:
    - stężenia oznaczane są w jednostkach  $\mu\text{g/ml}$  lub  $\mu\text{mol/L}$ ; przelicznik: wynik w  $\mu\text{g/ml}$  x 2,09 =  $\mu\text{mol/L}$
    - oznaczane są dwa stężenia: maksymalne  $C_{\text{max}}$ , które warunkuje skuteczność gentamycyny, i  $C_{\text{through}}$ , które warunkuje jej toksyczność
    - aby oznaczyć  $C_{\text{max}}$ , pobiera się krew ok. 30 min po zakończeniu wlewu; aby oznaczyć  $C_{\text{through}}$ , krew jest pobierana tuż przed podaniem kolejnej dawki; krew najlepiej pobierać po podaniu 3–4 dawek
    - wartości pożądane:  $C_{\text{max}} = 4\text{--}8 \mu\text{g/ml}$ ,  $C_{\text{through}} < 2 \mu\text{g/ml}$
  - pożądane stężenia amikacyny:
    - stężenia oznaczane są w jednostkach  $\mu\text{g/ml}$  lub  $\mu\text{mol/L}$ ; przelicznik: wynik w  $\mu\text{g/ml}$  x 1,71 =  $\mu\text{mol/L}$
    - wartości pożądane:  $C_{\text{max}} = 20\text{--}25 \mu\text{g/ml}$ ,  $C_{\text{through}} < 10 \mu\text{g/ml}$

## Fluorochinolony

W receptariuszu szpitalnym warto rozważyć stosowanie czterech chinolonów: ciprofloksacyny, norfloksacyny, moksifloksacyny, lewofloksacyny. Pefloksacyna ze względu na częstsze objawy uboczne i słabsze działanie wobec bakterii Gram-ujemnych nie powinna być umieszczana w receptariuszu szpitalnym [26].

### Ciprofloksacyna

#### 1. Terapia empiryczna

##### • Zakażenia pozaszpitalne:

- może stanowić pierwszy rzut w leczeniu odmiedniczkowego zapalenia nerek oraz powikłanych zakażeń układu moczowego; zaleca się przeprowadzenie wywiadu dotyczącego wcześniejszego stosowania chinolonów [55,74]
- zapalenie gruczołu krokowego [74]
- w zaawansowanym stadium zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, w skojarzeniu z antybiotykiem beta-laktamowym o działaniu na pneumokoki [16]
- zaostrzenie infekcyjne choroby w mukowiscydozie [88]
- zapalenie otrzewnej, w skojarzeniu z metronidazolem [45]
- zakażenie tkanek miękkich: dotyczy zakażeń przewlekłych z dużym ryzykiem zakażenia florą bakteryjną Gram-ujemną, np. stopa cukrzycowa; empirycznie powinna być stosowana z antybiotykiem o działaniu na *S. aureus* i często również obejmującym beztlenowce [7,49]

##### • Zakażenia szpitalne:

- szpitalne zapalenie płuc: w metaanalizie przeprowadzonej na podstawie 4 badań porównujących ciprofloksacynę z imipenemem i ceftazydymem skuteczność terapeutyczna i zdolność do eradykacji drobnoustroju były podobne [176]; u większości pacjentów zapalenie płuc było związane z leczeniem respiratorem, a ciprofloksacynę stosowano w dawce 3 x 400 mg iv na dobę
- szpitalne zakażenie układu moczowego, w tym związane z cewnikiem do pęcherza moczowego [177]
- ciężka sepsa: w celu poszerzenia spektrum działania antybiotyku beta-laktamowego lub glikopeptydu i gdy są przeciwwskazania do aminoglikozydu; w dawce 3 x 400 mg iv na dobę
- wybór chinolonów w terapii empirycznej zakażeń szpitalnych w oddziałach intensywnej terapii powinien wynikać z retrospektywnej analizy sytuacji epidemiologicznej

#### 2. Terapia celowana

- W zakażeniach powodowanych przez wrażliwe bakterie Gram-ujemne: w zakażeniach układu moczowego, tkanek miękkich, zapaleniu otrzewnej, zakażeniach ciał obcych, zakażeniach kości i stawów w dawce 2 x 200–400 mg/dobę iv; w zakażeniach kości dawka doustna wynosi 2 x 750 mg
- Szpitalne zakażenia krwi powodowane przez wrażliwe bakterie Gram-ujemne, stosowana w dawce 2–3 x 400 mg/dobę iv [178]
- Może być stosowana w zakażeniach protez stawowych powodowanych przez gronkowce koagulazoujemne metycylinooporne jako element terapii sekwencyjnej w skojarzeniu z rifampicyną; stosowana doustnie w dawce 2 x 750 mg [179]
- W przypadku *Pseudomonas aeruginosa* może stanowić antybiotyk pierwszego rzutu jedynie w zakażeniach układu moczowego, w pozostałych przypadkach lekiem z wyboru jest piperacylina lub ceftazydym
- W zakażeniach przewodu pokarmowego: biegunka podróżnych o etiologii *Escherichia coli*, zakażenia *Shigella sp.*

#### 3. Zastosowanie profilaktyczne

- Profilaktyka zakażeń w zabiegach urologicznych: podawana doustnie ok. 1–2 godz. przed zabiegiem w dawce 500 mg [50]
- Profilaktyka zakażeń u pacjentów z neutropenią w dawce 2 x 500 mg po na dobę [180]
- Profilaktyka zakażeń *Neisseria meningitidis* w dawce jednorazowej 500 mg po [87]

### Norfloksacyna

#### 1. Wskazania

- Zastosowanie jedynie w zakażeniach układu moczowego i u mężczyzn układu moczowo-płciowego lub jako profilaktyka zabiegów urologicznych [50]

## 2. Dawkowanie

- Doustnie: 2 x 400 mg

## Moksifloksacyna

### Wskazania

- Zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc: wg niektórych badań stosowana w monoterapii jest skuteczniejsza niż porównawcze antybiotyki beta-laktamowe [181]
- Pozaszpitalne zapalenia płuc u pacjentów uczulonych na antybiotyki beta-laktamowe [182]
- Pozaszpitalne zapalenie płuc o bardzo ciężkim przebiegu: w skojarzeniu z ceftriaksonem lub cefotaksymem [183]

### Dawkowanie

- raz na dobę 400 mg doustnie lub dożylnie

## Lewofloksacyna

### 1. Terapia empiryczna

- Pozaszpitalne zapalenie płuc: skuteczność porównywalna do ceftriaksonu z erytromycyną; również gdy zakażenie przebiega z wtórną bakterią *S. pneumoniae* oraz w grupie pacjentów, u których konieczne było leczenie respiratorem [184]; w szczególności należy rozważyć stosowanie u pacjentów uczulonych na antybiotyki beta-laktamowe lub u pacjentów z bardzo ciężkim zapaleniem płuc, w skojarzeniu z ceftriaksonem lub cefotaksymem [183]; lewofloksacyny nie należy stosować w monoterapii w ciężkim pozaszpitalnym zapaleniu płuc, gdy pacjent przyjmował wcześniej fluorochinolony [185]; podobna skuteczność w leczeniu przy zastosowaniu czasu kuracji 5 i 10 dni, jednakże w cięższych postaciach zakażenia zaleca się stosowanie wyższej dawki, tj. 1 x 750 mg/dobę [186]
- Zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc: może być stosowana u pacjentów w monoterapii, z wyjątkiem zakażonych *Pseudomonas aeruginosa* [187]
- Szpitalne zapalenie płuc: porównywalna skuteczność z imipenemem; w zależności od sytuacji epidemiologicznej oddziały może zaistnieć konieczność kojarzenia z antybiotykiem skutecznym wobec *P. aeruginosa* i MRSA [188]; w rekomendacjach ATS [46] lewofloksacyna w monoterapii może stanowić jedną z opcji leczenia respiratorowego zapalenia płuc, do którego dochodzi we wczesnym etapie hospitalizacji, gdy ryzyko zakażenia drobnoustrojem wieloopornym jest niewielkie; w późniejszym okresie w terapii empirycznej powinna być kojarzona z antybiotykiem aktywnym wobec *Pseudomonas aeruginosa* oraz w zależności od sytuacji epidemiologicznej oddziały, aktywnym wobec MRSA
- Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich: skuteczność lewofloksacyny była przedmiotem jednego badania randomizowanego porównującego ją z tykarcyliną z klawulanianem w umiarkowanych zakażeniach [189]; brak wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność w ciężkich zakażeniach i zakażeniach stopy cukrzycowej
- Powikłane zakażenia dróg moczowych, w tym zakażenia szpitalne związane z cewnikiem: zaletą lewofloksacyny w stosunku do ciprofloksacyny jest to, że krótsza, 5-dniowa kuracja lewofloksacyną jest równie skuteczna jak 10-dniowe leczenie ciprofloksacyną; skrócenie czasu kuracji zostało potwierdzone wytycznymi IDSA [177, 190]
- Przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego [50]
- Zakażenia kości: badania prowadzone głównie w zakażeniach kości o etiologii metycylinowrażliwymi *S. aureus* w skojarzeniu z rifampicyną [191]; brak badań porównujących z cefaleksyną, która w terapii doustnej stanowi lek z wyboru w leczeniu tych zakażeń

### 2. Terapia celowana

- Zapalenie płuc o etiologii *Legionella pneumophila*: w badaniach klinicznych przeprowadzonych bez randomizacji, lewofloksacyna jest skuteczniejsza niż erytromycyna, klarytromycyna i ciprofloksacyna i stanowi lek pierwszego rzutu (wymienne z azytromycyną) w leczeniu zapaleń płuc o tej etiologii, również w ciężkich przypadkach u pacjentów z niedoborami odporności, [6, 192, 193]
- Atypowe zapalenie płuc o etiologii *Chlamydomphila pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae*: wysoka aktywność *in vitro*, jednakże brak badań klinicznych potwierdzających skuteczność w leczeniu tego zakażenia [26]
- *Stenotrophomonas maltophilia*: aktywność lewofloksacyny *in vitro* jest większa niż ciprofloksacyny i mniejsza niż moksifloksacyny, jednakże brak badań potwierdzających skuteczność kliniczną lewofloksacyny [194, 195]

### 3. Dawkowanie

- pozaszpitalne zapalenie płuc: 1 x 500 mg po lub iv przez 7-14 dni lub 1 x 750 mg po lub iv przez 5 dni
  - powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich: 1 x 750 mg po lub iv; szpitalne zakażenie wymaga dłuższego leczenia
  - powikłane zakażenia układu moczowego, w tym ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek: 1 x 250 mg przez 10 dni
  - niepowikłane zakażenia układu moczowego: 1 x 250 mg przez 3 dni
-

## Makrolidy

W receptariuszu szpitalnym sugerowane jest umieszczenie makrolidów a wybór jest między erytromycyną, klarytromycyną lub azytromycyną; ze względu na mniejszą liczbę badań nie zaleca się stosowania roksytromycyny oraz spiramycyny.

W terapii dożylniej sugerowane jest zawarcie w receptariuszu erytromycyny lub azytromycyny. Ze względu na małą liczbę badań klinicznych potwierdzających skuteczność kliniczną oraz aktywność głównie wątrobowego metabolitu klarytromycyny (14-hydroxy-klarytromycyna jest głównym aktywnym metabolitem wobec *Haemophilus influenzae*) stosowanie formy dożylnej klarytromycyny nie jest wskazane [196, 197].

### 1. Terapia empiryczna

- Ciężkie pozaszpitalne zapalenie płuc w skojarzeniu z ceftriaksonem/cefotaksymem [16]
- Podejrzenie atypowego zapalenia płuc [16]
- Zakażenia układu oddechowego, gdy wymagany jest antybiotyk, a w wywiadzie stwierdzona nadwrażliwość typu I na antybiotyki beta-laktamowe [16]

### 2. Terapia celowana

- *Legionella pneumophila*: w badaniach na zwierzętach wykazano wyższą skuteczność azytromycyny w stosunku do innych makrolidów [198]; azytromycyna w tym wskazaniu jest stosowana w dawce dobowej 500 mg doustnie lub dożylnie przez okres 5–10 dni
- *Mycoplasma pneumoniae* [199]
- *Chlamydomphila pneumoniae* [199]
- *Bordetella pertussis* (krztusiec) [200]
- Eradykacja *Helicobacter pylori*: klarytromycyna w skojarzeniu z amoksycyliną lub metronidazolem i inhibitorem pompy protonowej [201]
- *Mycobacterium avium*: azytromycyna lub klarytromycyna [202]

### 3. Dawkowanie

- **Klarytromycyna:**
  - Dorośli: najczęściej 2 x 250-500 mg po; w przypadku tabletek o modyfikowanym uwalnianiu 1 x 500-1000 mg
  - Dzieci: 7,5-15 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych
- **Azytromycyna:**
  - Zaostrzenie POChP: 1 x 500 mg/dobę przez 3 dni lub pierwszego dnia 1 x 500 mg i następnie przez 2–5 dni 1 x 250 mg (maksymalnie 1,5 g)
  - Pozaszpitalne zapalenie płuc: 1 x 500 mg i następnie przez 2–5 dni 1 x 250 mg (maksymalnie 1,5 g); podawanie dożylne: przez pierwsze 2 dni: 1 x 500 mg, następnie doustnie, tak aby całkowity czas kuracji wyniósł 7–10 dni
  - *Legionella pneumophila*: 1 x 500 mg/dobę przez 3–5 dni w umiarkowanych zakażeniach i co najmniej przez 7–10 dni w ciężkich zakażeniach
- **Erytromycyna** (dawkowanie dla preparatu Erythromycinum TZF):
  - Doustnie: dorośli: 1-2 g/dobę w dawkach podzielonych, w cięższych zakażeniach do 4 g/dobę; dzieci: 30-50 mg/kg/dobę w dawkach podzielonych podawanych co 6-12 godz. i w cięższych zakażeniach dawkę można podwoić
  - Dożylnie: dorośli: 25-50 mg/kg/dobę iv; dzieci 12,5-25 mg/kg iv podawane co 6 godz

## Klindamycyna

### 1. Wskazania

- Zakażenia tkanek miękkich powodowane przez gronkowce lub paciorkowce u osób uczulonych na antybiotyki beta-laktamowe: doustnie: 3 x 300–400 mg/dobę, u dzieci: 10–20 mg/kg/dobę w 3 dawkach podzielonych [7]
- Ciężkie zakażenia *Streptococcus pyogenes* przebiegające ze wstrząsem toksycznym, w skojarzeniu z penicyliną, najczęściej wychodzące ze skóry i tkanki podskórnej i martwiczego zapalenia powięzi ; dawkowanie: 3 x 600–900 mg/dobę iv [7]
- Zgorzel gazowa: w skojarzeniu z penicyliną : 3 x 600–900 mg/dobę iv [7]
- Stany zapalne miednicy mniejszej: w skojarzeniu z gentamycyną, dawka: 3 x 900 mg iv i gentamycyna podawana w pierwszej dawce nasycającej 2 mg/kg iv i następnie 1,5 mg/kg co 8 godz. [52]
- Zakażenia kości i szpiku: jedynie wywoływane przez bakterie beztlenowe, w dawce 4 x 300 mg po lub 3 x 600 mg iv [79,81,82]
- Profilaktyka okołooperacyjna u pacjentów uczulonych na antybiotyki beta-laktamowe w dawce 600-900 mg iv [67,68,69]
- Zachyłstowe zapalenie płuc: w pozaszpitalnym zakażeniu u pacjentów z chorobami około zębowymi lub alkoholizmem w dawce 3 x 600 mg iv i w skojarzeniu z fluorochinolonem lub ceftriaksonem [203]

## Tetracykliny

### Doksycyklina

#### 1. Wskazania do stosowania w warunkach szpitalnych

- Ze względu na wysoką oporność pneumokoków i trudności diagnostyczne zakażeń atypowych nie jest zalecana do stosowania w leczeniu empirycznym zakażeń dolnych dróg oddechowych [16]
- Stany zapalne miednicy mniejszej w dwóch skojarzeniach: ampicylina/sulbaktam iv + doksycyklina w dawce 2 x 100 mg iv lub w skojarzeniu z ceftriaksonem i metronidazolem [52]
- Inne wskazania: borelioza, inne zoonozy – najczęściej w warunkach ambulatoryjnych

### Tygecyklina

#### 1. Zarejestrowane wskazania [204]

- Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich wyłączaając zakażenie stopy cukrzycowej
- Powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne

#### 2. Spektrum działania [205]

- Drobnoustroje, wobec których wykazano aktywność *in vitro* i skuteczność w badaniach klinicznych:
  - bakterie Gram-dodatnie: *Enterococcus faecalis* (wrażliwe na wankomycynę), (metacylinowrażliwe i metacylinooporne), *Streptococcus agalactiae*, grupa *Streptococcus anginosus*. (w tym: *S. anginosus*, *S. intermedius* i *S. constellatus*), *Streptococcus pyogenes*
  - bakterie Gram-ujemne: *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*
  - bakterie beztlenowe: *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus sp.*
- Drobnoustroje, które z reguły wykazują wrażliwość, ale aktualnie nie ma badań klinicznych potwierdzających skuteczność:
  - bakterie Gram-dodatnie: *Enterococcus avium*, *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus faecalis* (VRE), *Enterococcus faecium*, *Enterococcus gallinarum*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus epidermidis* (metacylinowrażliwe i metacylinooporne), *Staphylococcus haemolyticus*
  - bakterie Gram-ujemne: *Acinetobacter baumannii*, *Aeromonas hydrophila*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Pasteurella multocida*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*
  - bakterie beztlenowe: *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Peptostreptococcus spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.*

Tygecyklina nie działa na *Pseudomonas aeruginosa* i *Proteus sp.* Wykazuje zmienną aktywność wobec *Acinetobacter baumannii*.

#### 3. Zastosowanie w leczeniu wieloopornych szczepów bakteryjnych

- W trakcie leczenia może dojść do nabycia oporności u *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* produkujących karbapenemazy oraz *Enterobacteriaceae* produkujących ESBL; w przypadku wyjściowej średniej wrażliwości *Acinetobacter baumannii* na tygecyklinę (MIC 3–4 µg/ml) w 4 na 5 przypadków leczonych tym antybiotykiem doszło do zgonu pacjenta [206,207,208]
- W zakażeniach powodowanych przez wielooporne szczepy *Acinetobacter baumannii* wrażliwe na tygecyklinę należy próbować łączyć ten antybiotyk z innymi, np. kolistyną, ze względu na notowane w badaniach klinicznych różnice między działaniem *in vitro* i *in vivo*, w szczególności gdy leczone jest zakażenie poza zarejestrowanymi wskazaniami takimi jak zapalenie płuc i zakażenia krwi [209]
- Opiswane są przypadki leczenia tygecykliną respiratorowych zapaleń płuc u pacjentów, u których brak innych opcji terapeutycznych (np. KPC) [210]

#### 4. Ostrzeżenie Food and Drug Administration

- we wrześniu 2010 roku FDA wydała komunikat zalecający stosowanie alternatywnego leczenia do tygecykliny w ciężkich zakażeniach [211]; na podstawie analizy wyników randomizowanych badań klinicznych, wykazano zwiększenie śmiertelności przy stosowaniu tygecykliny, która była zauważalna dla szpitalnego zapalenia płuc, głównie dla zakażenia związanego z leczeniem respiratorem, ale też dla powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich oraz powikłanych zakażeń wewnątrzbrzusznych, zakażeń powodowanych przez lekooporne drobnoustroje i stopy cukrzycowej. Jakkolwiek różnice w śmiertelności w porównaniu z innymi antybiotykami nie były statystycznie znamienne to trend jest zauważalny [211]

#### 5. Dawkowanie

- Dawka początkowa wynosi: 1 x 100 mg/dobę, następnie: 2 x 50 mg/dobę
-

## Glikopeptydy

### Wankomycyna

1. Wskazania do zastosowania wankomycyny zostały opracowane w 1995 roku przez Centers for Diseases Control w związku z pojawieniem się oporności na glikopeptydy wśród enterokoków [212]
  - Leczenie udowodnionych zakażeń powodowanych przez drobnoustroje Gram-dodatnie odporne na metycylinę (gronkowiec złocisty i gronkowce koagulazoujemne) lub enterokoki odporne na penicylinę/ampicylinę
  - Leczenie zakażeń powodowanych przez bakterie Gram-dodatnie u pacjentów, którzy nie mogą otrzymywać antybiotyków beta-laktamowych
  - Leczenie ciężkiej postaci *Clostridium difficile* lub odpornej na leczenie metronidazolem
  - Profilaktyka okołoperacyjna w zabiegach związanych z wszczepieniem ciała obcego u pacjentów uczulonych na antybiotyki beta-laktamowe, nosicielei MRSA lub w ośrodkach o częstym występowaniu zakażeń powodowanych przez gronkowce metycylinooporne
2. Sytuacje, w których wankomycyna nie powinna być stosowana [212]
  - Rutynowa profilaktyka okołoperacyjna
  - Empiryczne leczenie gorączki neutropenicznej, jeżeli obraz kliniczny nie wskazuje na zakażenie odcewnikowe
  - Wdrażanie leczenia po wyhodowaniu gronkowców koagulazoujemnych z jednego posiewu krwi, jeżeli pozostałe posiewy krwi są ujemne
  - Eradykacja MRSA
  - Rutynowa profilaktyka u noworodków z bardzo małą masą urodzeniową
  - Rutynowa profilaktyka u pacjentów leczonych hemodializą lub dializą otrzewnową
3. Uzupełnienia dotyczące stosowania wankomycyny
  - Powinna być zastosowana w terapii empirycznej bakteryjnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych z cefotaksymem lub ceftriaksonem u pacjentów > 3. miesiąca życia w regionach o wysokim procencie pneumokoków opornych na penicylinę [13]
  - Może być stosowana w terapii bakteryjnego zapalenia wsierdza gdy etiologia nie została określona u pacjenta ze sztuczną zastawką wszczepioną < 1 roku (w skojarzeniu z gentamycyną, cefepimem, rifampicyną) [12]; u pacjentów z natywną zastawką i nieokreśloną etiologią leczeniem z wyboru jest ampicylina z sulbaktamem w skojarzeniu z gentamycyną [12]
  - Leczenie zakażeń inwazyjnych wywołanych *Corynebacterium jeikeium*
  - W celu ograniczenia nadużywania wankomycyny w szpitalu konieczne jest ustalenie właściwego postępowania przy jednorazowym wyhodowaniu z krwi gronkowców koagulazoujemnych; na próbie 405 dodatnich posiewów krwi, z których izolowano gronkowce koagulazoujemne, w 316 (78%) przypadkach było to zanieczyszczenie [213]; w tym badaniu ustalono, że izolacja gronkowców koagulazoujemnych w jednym posiewie krwi przy jednym pobraniu stanowi zanieczyszczenie z prawdopodobieństwem 89%
  - W pooperacyjnym lub urazowym *endophthalmitis*, jest podawana do ciała szklistego w ilości 1 mg w skojarzeniu z ceftazydymem w ilości 2,25 mg [214]
  - W terapii empirycznej zakażeń związanych z linią naczyniową centralną w ośrodku o częstym występowaniu MRSA [215]
  - Stosowana w wyjątkowych sytuacjach leczenia linii naczyniowej długoterminowej, powodowanej przez gronkowce koagulazoujemne jako terapia miejscowa z płukaniem cewnika w stężeniu 1000-krotnie przekraczającym MIC drobnoustroju (najczęściej 5 mg/ml) [215]
4. Dawkowanie
  - dawkowanie dożylne u dorosłych [216,217]:
    - dawka 15-20 mg/kg w przeliczeniu na aktualną wagę ciała podawana co 8-12 godz. jest zalecana u pacjentów z prawidłową czynnością nerek; takie dawkowanie prowadzi do uzyskania skutecznych stężeń gdy MIC drobnoustroju dla wankomycyny wynosi  $\leq 1$  mg/L i nie jest wystarczające gdy MIC wynosi  $\geq 2$  mg/L; dawka jednorazowa nie powinna być większa niż 2 g
    - u pacjentów z ciężkim zakażeniem należy podać pierwszą dawkę nasycającą w wysokości 25-30 mg/kg w przeliczeniu na aktualną wagę ciała ; aby zmniejszyć ryzyko powstania zespołu „czerwonego człowieka” należy rozważyć przedłużenie podania dawki nasycającej do 2 godz. i ewentualnie podać lek antyhistaminowy

- podawanie wankomycyny we wlewie ciągłym nie jest zalecane ponieważ nie wykazano przewagi w skuteczności klinicznej i ponieważ czas > MIC nie jest podstawowym wskaźnikiem skuteczności wankomycyny
- u osób otyłych pierwsza dawka powinna być przeliczana wg aktualnej wagi ciała i następnie podawana tak aby uzyskać właściwe stężenie minimalne
- dawkowanie u dzieci [216,217]:
  - 40 mg/kg/dobę w dawkach podzielonych podawanych co 6–8 godz.
  - 15 mg/kg podawane co 6 godz. w przypadku ciężkich i inwazyjnych zakażeń o etiologii MRSA; skuteczności i bezpieczeństwo mierzenia i opierania dawkowania na  $C_{\text{through}}$  u dzieci wymaga potwierdzenia ale powinno być rozważone w przypadku ciężkich zakażeń, takich jak zakażenie krwi, bakteryjne zapalenie wsierdza, zakażenie centralnego układu nerwowego, zapalenie kości i szpiku oraz ciężkie zakażenia tkanek miękkich
  - 60 mg/kg/dobę w zapaleniach opon mózgowo-rdzeniowych oraz w leczeniu zakażeń układu oddechowego u dzieci z mukowiscydozą
- dawkowanie doustne w leczeniu *Clostridium difficile*:
  - u dorosłych: 4 x 125-500 mg
  - u dzieci : 40mg/kg/dobę w 3 dawkach podzielonych

Dawkowanie u noworodków : zawarte jest w tabeli 3 [24]

Tabela3. Dawkowanie wankomycyny u noworodków [24]

Wiek ciążowy	≤ 26. tygodnia	27.-34. tydzień	35.-42. tydzień	≥ 42. tygodnia
Dawka	15 mg/kg co 24 godz.	15 mg/kg co 18 godz.	15 mg/kg co 12 godz.	15 mg/kg co 8 godz.

#### 5. Oznaczanie stężeń wankomycyny [216,217]

- Wskazania do oznaczenia stężeń wankomycyny we krwi:
  - bardzo ciężkie zakażenie
  - niewydolność nerek
  - stosowanie wankomycyny i innych leków o znacznej nefrotoksyczności
- Kiedy pobierać krew na stężenie wankomycyny:
  - oznaczane jest jedynie stężenie minimalne wankomycyny, tzw.  $C_{\text{through}}$ , tj. krew jest pobierana tuż przed podaniem kolejnej dawki
  - z reguły wystarczający jest jednorazowy pomiar przed podaniem 5. dawki od rozpoczęcia kuracji
  - kolejne pomiary należy dokonywać w sytuacjach:
    - o jeżeli nie zostało uzyskane właściwe stężenie
    - o gdy zmieniły się parametry czynności nerek
    - o przy długotrwałej kuracji 1 x w tygodniu
- Pożądane wartości  $C_{\text{through}}$  są zależne od rodzaju zakażenia i lekooporności drobnoustroju (tzw. MIC-minimalnych stężeń wankomycyny):
  - stężenia oznaczane są w jednostkach  $\mu\text{g/ml}$  lub  $\mu\text{mol/L}$ ; przelicznik: wynik w  $\mu\text{g/ml}$  x 0,69 =  $\mu\text{mol/L}$
  - ciężkie zakażenia powodowane przez opornego na metycylinę (bakteryjne zapalenie wsierdza, zakażenie kości i szpiku, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, szpitalne zapalenie płuc): 15–20  $\mu\text{g/ml}$
  - inne zakażenia o etiologii MRSA: 10–15  $\mu\text{g/ml}$
  - inne łagodniejsze zakażenia o etiologii innej niż *Staphylococcus aureus*: 5–15  $\mu\text{g/ml}$

#### 7. Zespół „czerwonego człowieka”

- objawy: swędząca wysypka w okolicy twarzy szyi oraz górnej części tułowia, rzadziej spadek ciśnienia i obrzęk naczyńopochodny, do którego dochodzi najczęściej 30 min. od rozpoczęcia podawania wankomycyny lub tuż po jej podaniu; zwykle jest związany ze zbyt szybkim podaniem pierwszej dawki (< 1 godz) [218]; objawy ustępują najczęściej w ciągu 1 godz. od odstawienia wankomycyny
- występuje u 5-13% chorych [219]
- nie jest związany z obecnością zanieczyszczeń w roztworach wankomycyny i jest raczej związany z cechami osobniczymi [220]; brak jest dowodów na to, że generyki częściej powodują występowanie zespołu

- ryzyko wystąpienia zespołu zdecydowanie spada przy podaniu kolejnych dawek [221]
- w przypadku wystąpienia zespołu „czerwonego człowieka” należy: wydłużyć podawanie wlewu przez okres do 2 godz. oraz rozważyć podanie leku antyhistaminowego [222]

## Teikoplanina

W porównaniu z wankomycyną teikoplaninę charakteryzuje mniej badań klinicznych potwierdzających skuteczność, doniesienia o częstszym niepowodzeniu w ciężkich zakażeniach, jak bakteryjne zapalenie wsierdzia i bakteriemia, prawdopodobnie związanych ze stosowaniem zbyt małych dawek, brak penetracji przez barierę krew-mózg oraz mniejsza nefrotoksyczność [223,224]. Przeprowadzona niedawno metaanaliza Cochrane porównująca teikoplaninę z wankomycyną wskazuje na podobną skuteczność kliniczną i mikrobiologiczną, mniejszą częstość występowania objawów ubocznych, w tym nefrotoksyczności i zmian skórnych [225].

Wrażliwość *in vitro* w stosunku do gronkowców koagulazoujemnych jest bardziej zmienna niż wankomycyny, w szczególności wobec *Staphylococcus haemolyticus*, który wykazuje naturalnie obniżoną wrażliwość. Najczęściej MIC dla enterokoków i paciorkowców jest niższy niż dla gronkowców złocistych.

### 1. Wskazania

- Jako antybiotyk równoważny do wankomycyny w leczeniu zakażeń o etiologii MRSA, z wyjątkiem zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych [226]
- U pacjentów, u których wystąpiły objawy uboczne po wankomycynie
- Jako kontynuacja kuracji w warunkach ambulatoryjnych, ze względu na możliwość podawania raz na dobę i domięśniowo
- W przypadku enterokoków opornych na wankomycynę z fenotypem vanB lub vanC

### 2. Dawkowanie

- Umiarkowane zakażenia (skóra i tkanki miękkie, zakażenia układu moczowego): pierwsza dawka nasycająca 400 mg iv, następnie 1 x 200 mg/dobę iv
- Ciężkie zakażenia: trzy pierwsze dawki po 400 mg iv podawane w odstępie 12 godz., następnie 1 x 400 mg/dobę iv
- U pacjentów ważących > 85 kg dawka podtrzymująca wynosi: umiarkowane zakażenia: 3 mg/kg/dobę, ciężkie zakażenia: 6 mg/kg/dobę
- U pacjentów z bardzo ciężkimi zakażeniami dawka podtrzymująca może dochodzić do 12 mg/kg/dobę

## Linezolid

### 1. Zarejestrowane wskazania:

- Szpitalne i pozaszpitalne zapalenia płuc, w których znanym lub podejrzanym czynnikiem chorobotwórczym są bakterie Gram-dodatnie
- Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich: stosowany wyłącznie wtedy, kiedy wyniki badań mikrobiologicznych wykazały, że zakażenie zostało wywołane przez wrażliwe bakterie Gram-dodatnie
- Zakażenia wywołane przez enterokoki odporne na wankomycynę, w tym bakteriami

### 2. Porównanie linezolidu z wankomycyną

- W zakażeniach skóry i tkanek miękkich powodowanych przez MRSA wykazano większą skuteczność linezolidu; objawy uboczne występowały z porównywalną częstotliwością [227]; w rekomendacjach IDSA z 2011 roku w leczeniu szpitalnym powikłanych zakażeń tkanek miękkich powodowanych przez MRSA wankomycyna i linezolid traktowane są równoważnie [217]
- W leczeniu zapalenia płuc badania wykazujące przewagę linezolidu nad wankomycyną wymagają potwierdzenia ze względu na wątpliwości co do metodologii [228,229]; w rekomendacjach American Thoracic Society i IDSA dotyczących szpitalnego zapalenia płuc zarówno wankomycyna, jak i linezolid zalecane są w leczeniu zapalenia płuc o etiologii MRSA, a linezolid powinien być stosowany u pacjentów ze zmienną czynnością nerek lub zagrożonych niewydolnością nerek; podobnie za równoważne uznają wankomycynę i linezolid wytyczne IDSA z 2011 roku [217]
- W zakażeniach krwi powodowanych przez MRSA lekiem z wyboru pozostają glikopeptydy [217]; skuteczność linezolidu nie została wystarczająco potwierdzona; w kilku badaniach wykazano niską skuteczność linezolidu w bakteremiach MRSA oraz bakteryjnym zapaleniu wsierdza [230,231,232]; nieco większą skuteczność linezolidu wykazano w dwóch przeglądach badań klinicznych [233,234]; stosowanie linezolidu w zakażeniach krwi nie jest zalecane przez IDSA [217], natomiast w wytycznych brytyjskich dotyczących niepowikłanych zakażeń krwi o etiologii MRSA zaleca się zarówno glikopeptydy, jak i linezolid [221]; ze względu na działanie jedynie bakteriostatyczne linezolid nie powinien być stosowany w powikłanych zakażeniach krwi, w tym w bakteryjnym zapaleniu wsierdza
- Odcewnikowe zakażenia krwi: w terapii empirycznej tych zakażeń wykazano większą śmiertelność dla linezolidu w porównaniu z wankomycyną w grupie pacjentów, u których nie udokumentowano mikrobiologicznie zakażenia lub gdy przyczyną zakażenia była bakteremia o etiologii bakterii Gram-ujemnych; przyczyna tych wyników nie została wyjaśniona [235]
- Brak danych dotyczących skuteczności linezolidu w leczeniu zakażeń krwi powodowanych przez gronkowce koagulazoujemne
- Zakażenia kości powodowane przez MRSA: rekomendacje IDSA uwzględniają w terapii dożylną wankomycynę i linezolid [217]; należy jednak zwrócić uwagę na zdecydowany wzrost objawów ubocznych po linezolidzie przy kuracji przekraczającej 14 dni [236]
- Zakażenia centralnego układu nerwowego: zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i ropień mózgu o etiologii MRSA: lekiem pierwszego rzutu jest wankomycyna, natomiast linezolid może stanowić leczenie alternatywne [217]

### 3. Dawkowanie

- 2 x 600 mg iv lub po

## Daptomycyna

### 1. Zarejestrowane wskazania

- Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich
- Prawostronne infekcyjne zapalenia wsierdza wywołane przez *Staphylococcus aureus*. Zaleca się, aby decyzję dotyczącą stosowania daptomycyny podejmować przy uwzględnieniu wrażliwości bakterii na antybiotyki i na podstawie opinii eksperta
- Bakteriemia wywołana przez *Staphylococcus aureus*, związana z prawostronnym infekcyjnym zapaleniem wsierdza lub zakażeniem skóry i tkanek miękkich

### 2. Wskazania do leczenia w warunkach szpitalnych

- Zakażenia krwi i bakteryjne zapalenie wsierdza powodowane przez *Staphylococcus aureus*; daptomycyna była porównywana z wankomycyną i odpowiednikiem kloksacyliny (nafcyliną) w skojarzeniu z gentamycyną; skuteczność była porównywalna z nafcyliną, a w zakażeniu MRSA zdecydowanie większa niż wankomycyny i gentamycyny (44% vs. 22%) oraz rzadziej dochodziło do objawów ubocznych [237]; zanotowano więcej niepowodzeń przy stosowaniu daptomycyny niż przy zastosowaniu leku porównawczego, gdy bakteriemia była powikłana infekcyjnymi zmianami narządowymi; daptomycyna może stanowić leczenie z wyboru w przypadku bakteriemii MRSA, gdy MIC dla wankomycyny wynosi  $\geq 2$  mg/L, ze względu na zdecydowanie częstsze niepowodzenia przy stosowaniu wankomycyny [238,239]; we wstępnych badaniach, wymagających jeszcze potwierdzenia, skuteczność daptomycyny była podobna w dwóch grupach chorych: zakażonych MRSA z MIC dla wankomycyny  $< 2$  mg/L i  $\geq 2$  mg/L [240]; zalecenia IDSA wskazują na stosowanie w pierwszym rzucie zarówno wankomycyny, jak i daptomycyny [217]
- W powikłanych zakażeniach tkanek miękkich o etiologii MRSA: wankomycyna i daptomycyna mają równorzędne wskazania [217]

### 4. Dawkowanie

- bakteriemia o etiologii *S.aureus*: 1 x 6 mg/kg/dobę iv
- zakażenia skóry: 1 x 4 mg/kg/dobę iv

## Kolistyna

W Polsce aktualnie dostępny jest kolistymetat sodowy (Colistin TZF, Promixin).

1. Wrażliwość drobnoustrojów na kolistynę [26]
  - Bakterie Gram-ujemne wrażliwe na kolistynę: *Acinetobacter* sp., *P. aeruginosa*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Escherichia coli*, *Salmonella* sp., *Shigella* sp., *Citrobacter* sp., *Yersinia pseudotuberculosis*, *Morganella morganii*, *Haemophilus influenzae*
  - *Stenotrophomonas maltophilia*: w jednym z badań wykazano, że ok. 85% szczepów jest wrażliwych [241]
  - Bakterie Gram-ujemne odporne na kolistynę: *Pseudomonas mallei*, *Burkholderia cepacia*, *Proteus* sp., *Providencia* sp., *Serratia* sp., *Edwardsiella* sp.
  - Bakterie Gram-dodatnie są odporne na kolistynę oraz bakterie beztlenowe
2. Wskazania do stosowania formy dożylnej wg rejestracji leku [242]
  - W leczeniu ciężkich zakażeń powodowanych przez wrażliwe bakterie Gram-ujemne, w tym sepsa, zapalenia płuc i zakażenia układu moczowego, gdy ze względu na przeciwwskazania lub brak skuteczności nie ma możliwości zastosowania innych antybiotyków
3. Wskazania do stosowania inhalacji wg rejestracji leku [242]
  - Jako leczenie wspomagające ogólną antybiotykoterapię zakażeń dróg oddechowych u pacjentów z mukowiscydozą
4. Zastosowanie kolistyny w leczeniu zakażeń *Acinetobacter baumannii* [243]
  - Działa bakteriobójczo, skuteczność jest zależna od stężenia
  - Mogą być identyfikowane szczepy odporne w mechanizmie pomp efluksowych
  - Najczęściej skuteczność w ciężkich zakażeniach jest określana w przedziale 57–77%; mniejsza skuteczność w zapaleniach płuc, ze względu na słabą penetrację: 25–61%
5. Zastosowanie w terapii skojarzonej
  - W pracy przeglądowej dotyczącej skuteczności kombinacji kolistyny z rifampicyną w badaniach *in vitro* wykazano efekt synergistyczny we wszystkich 9 badaniach; synergizm stwierdzono także w 2 z 3 badań oceniających efekt kombinacji kolistyny z karbapenemem wobec *P. aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii*; w nielicznych badaniach klinicznych u ludzi nie wykazano przewagi terapii skojarzonej nad monoterapią [244]
  - W co najmniej 2 badaniach klinicznych stosowano kolistynę z rifampicyną w leczeniu zakażeń o etiologii wieloopornych szczepów *Acinetobacter baumannii*: na próbie 29 pacjentów z VAP (zapalenie płuc związane z leczeniem respiratorem) kliniczna i mikrobiologiczna skuteczność została stwierdzona u 22 pacjentów, rifampicyna była podawana w dawce 2 x 10 mg/kg/dobę, a kolistyna: 3 x 2 mln j.m. [245], w niewielkim badaniu dotyczącym leczenia VAP wyleczono 7 na 10 chorych, leki były podawane przez 7–11 dni [246]; w obu badaniach nie porównywano kombinacji z monoterapią przy zastosowaniu kolistyny
  - W badaniach *in vitro* oceniających synergizm kolistyny i imipenemu dla szczepów *Klebsiella pneumoniae* produkujących metalo-beta-laktamazy stwierdzono synergizm, gdy szczepy były wrażliwe na kolistynę, i antagonizm, gdy były odporne na ten lek [247]
6. Porównanie skuteczności i toksyczności formy dożylnej kolistyny z innymi antybiotykami
  - Dostępne badania porównawcze zostały przeprowadzone na niewielkich grupach chorych, co utrudnia wyciągnięcie wniosków
  - W badaniu porównującym skuteczność leczenia VAP o etiologii *Acinetobacter baumannii* szczepów wrażliwych na karbapenemy i leczonych imipenem oraz opornych na karbapenemy i leczonych kolistyną skuteczność kliniczna tych dwóch antybiotyków była porównywalna (ok. 62%); nie stwierdzono zaburzeń neurologicznych u 21 pacjentów leczonych kolistyną [248]
  - Na próbie 118 pacjentów leczonych z powodu VAP i bakteriemii o etiologii *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii* stwierdzono porównywalną skuteczność kolistyny i karbapenemów [249]

- Na próbie 126 pacjentów z VAP o etiologii *P. aeruginosa* i *A. baumannii* stwierdzono podobną skuteczność imipenemu (72%) i kolistyny (75%) [250]
  - W jednym z badań wykazano zdecydowanie mniejszą skuteczność kolistyny w stosunku do karbapenemów i ampicyliny z sulbaktamem w leczeniu zakażeń; jednakże grupa pacjentów leczona kolistyną była bardziej narażona na niepowodzenie terapeutyczne ze względu na wiek i wcześniejszą nieskuteczną antybiotykoterapię, i z tego powodu wnioski wymagają potwierdzenia w kolejnych badaniach [251]
7. Podawanie wziewne
- Badania dotyczące pacjentów z mukowiscydozą są bardzo szerokie i dowodzą skuteczności kolistyny wziewnej stosowanej w okresie obecnych objawowych zakażeń układu oddechowego
  - Zdecydowanie mniej badań dotyczy pacjentów ze szpitalnymi zapaleniami płuc, zakażonych wieloopornymi drobnoustrojami; w jednym z badań uzyskano korzystne efekty, dodając formę wziewną kolistyny do podawanej już dożylnie w zapaleniach płuc o etiologii *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii*; kolistyna (preparat taki jak w Polsce) była podawana w dawce jednorazowej 0,5–2 mln j.m. co 8 godz. przez 5–19 dni [252]; w innym badaniu dotyczącym VAP o etiologii *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* i *Klebsiella sp.* wrażliwych tylko na kolistynę dodanie jej wziewnej formy do formy dożylniej nie zwiększyło skuteczności terapeutycznej, jednakże badanie to było prowadzone retrospektywnie i na małej grupie pacjentów [253]
8. Objawy uboczne
- Nefrotoksyczność: w dwóch badaniach na stosowanej dożylnie kolistynie w oddziałach intensywnej terapii nefrotoksyczność była stwierdzana u 14 i 19% chorych [254]; na próbie 66 pacjentów ostrą niewydolność nerek stwierdzono u 45% chorych, a u 21% kolistyna musiała być odstawiona; prawdopodobieństwo wystąpienia uszkodzenia nerek było bardziej zależne od całkowitej dawki kumulatywnej niż od wielkości dawki dobowej [255]; po miesiącu od zakończenia kuracji poziom kreatyniny wracał do wartości sprzed leczenia
  - Neurotoksyczność: w starych badaniach częstość występowania neurotoksyczności była określana po podaniu dożylnym na ok. 27% (głównie mająca charakter parestezji) [256]
9. Dawkowanie
- Dawkowanie jest zależne od rodzaju preparatu kolistyny, a więc wyniki badań oraz stosowane w nich dawki różnych preparatów kolistyny należy interpretować z dużą ostrożnością
  - Aktualnie w Polsce dostępny jest preparat Colisitin TZF (Polfa Tarchomin)
  - Dawkowanie dożylnie:
    - wg zaleceń producenta: pacjenci o masie ciała  $\leq 60$  kg: 50 000 j.m./kg/dobę, maksymalnie do 75 000 j.m./kg w 3 dawkach podzielonych; pacjenci  $> 60$  kg: 1–2 mln j.m. 3 razy na dobę
    - istnieją poważne niejasności dotyczące właściwego dawkowania kolistyny i wg niektórych źródeł podana wyżej dawka jest zdecydowanie zbyt niska, a dawkowanie kolistyny w ciężkich zakażeniach powinno być podwojone [257,258]
    - na uwagę zasługują doniesienia wskazujące na podawanie dawki nasycającej kolistyny, w szczególności u pacjentów z ciężkim zakażeniem: 9 mln j.m., następnie 4,5 mln j.m. co 12 godz. [259]
  - Dawkowanie wziewne:
    - u dorosłych i dzieci  $> 2$ . roku życia: 1–2 mln j.m. 2 razy dziennie
    - u dzieci  $< 2$ . roku życia: 0,5–1 mln j.m. 2 razy dziennie
-

## Rifampycyna

### Rifampycyna

#### 1. Stosowanie w leczeniu zakażeń gronkowcowych

Rifampycyna nie może być stosowana w monoterapii, ze względu na małą skuteczność i wysokie ryzyko powstania oporności

- Stosowanie w terapii skojarzonej zakażeń gronkowcowych bez obecności ciała obcego (innych niż osteomyelitis): w metaanalizie dotyczącej terapii skojarzonej zakażeń o etiologii *S. aureus* nie wykazano przewagi tej terapii nad monoterapią [260]; badania *in vitro* kombinacji antybiotyków beta-laktamowych z rifampicyną wykazały nieprzewidywalne efekty, wykazano zarówno synergizm, jak i antagonizm [261]; brak również badań klinicznych wskazujących na przydatność kojarzenia w zakażeniach o etiologii gronkowców metycylinowrażliwych; większość badań *in vitro* kombinacji rifampicyny z wankomycyną wykazała brak efektu lub antagonizm i tylko nieliczne wskazywały na synergizm [262]; w jednym randomizowanym badaniu porównującym skuteczność wankomycyny z rifampicyną vs. wankomycyna plus placebo w leczeniu bakteryjnego zapalenia wsierdza o etiologii MRSA wykazano podobną skuteczność, jednakże zanotowano wydłużenie czasu do momentu ustąpienia bakteriemii w terapii skojarzonej [263]; na podstawie tych oraz innych badań, głównie obserwacyjnych, należy stwierdzić, że aktualnie nie ma przesłanek do stosowania rifampicyny w terapii skojarzonej leczenia bakteriemii oraz zapalenia wsierdza na natywnych zastawkach o etiologii gronkowcowej [262, 263, 264]
- Leczenie zakażeń gronkowcowych protez zastawek serca: terapia skojarzona zakażeń zastawek serca nie była poddana ocenie w badaniach randomizowanych; w retrospektywnych badaniach obserwacyjnych wykazano wysoką skuteczność terapii skojarzonej z wankomycyną (75%) w leczeniu zakażeń zastawek serca o etiologii gronkowców koagulazoujemnych [265]; w rekomendacjach American Heart Association stosowanie rifampicyny w dawce 900 mg/dobę jest zalecane w terapii skojarzonej z wankomycyną przez 6 tygodni i gentamycyną podawaną przez pierwsze 2 tygodnie [12]
- Zakażenia implantów ortopedycznych: stosowanie terapii skojarzonej zostało poddane jednemu badaniu randomizowanemu w zachowawczym leczeniu zakażonych, ale stabilnych protez stawowych, gdy zakażenie nie trwało dłużej niż 1 rok [266]; etiologię zakażenia stanowiły głównie gronkowce złociste metycylinowrażliwe i gronkowce koagulazoujemne metycylinooporne; wankomycyna lub flukloksacylina (dawkowana 2 g co 6 godz.- tak jak kloksacylina) były stosowane dożylnie przez 2 tygodnie w skojarzeniu z doustną rifampicyną i następnie przez 3–6 miesięcy podawano doustnie rifampicynę (2 x 450 mg) z ciprofloksacyną (2 x 750 mg); wyleczenie stwierdzono u wszystkich 12 pacjentów leczonych terapią skojarzoną i u 7 na 12 w monoterapii [266]; gorsze efekty uzyskano w leczeniu zachowawczym terapii skojarzonej z wankomycyną zakażonych ciał obcych o etiologii MRSA (ryzyko niepowodzenia dla MRSA to 72% vs. 21% dla MSSA) [267]
- Leczenie *osteomyelitis*: w leczeniu przewlekłego osteomyelitis skuteczność terapii skojarzonej z rifampicyną nie była przedmiotem badań randomizowanych, a jedynie obserwacyjnych [268]; nie ma wystarczających badań, aby zalecać stosowanie terapii skojarzonej z rifampicyną [81, 262]; jednakże rifampycyna może być stosowana w skojarzeniu z innym antybiotykiem w trudno leczących się zakażeniach. Leczenie *zakażeń ciał* obcych w ośrodkowym układzie nerwowym: w leczeniu zakażeń odpyływów komorowych skuteczność rifampicyny wiąże się z jej doskonałą penetracją przez barierę krew–mózg, nawet przy niewielkim nasileniu procesu zapalnego; stosowanie rifampicyny w skojarzeniu było poddane jedynie badaniom obserwacyjnym, najczęściej z dobrym efektem, ale z ryzykiem wytworzenia oporności na lek w trakcie kuracji zachowawczej zakażenia ciała obcego [262]

#### 2. Inne zastosowania

- Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych: stosowanie rifampicyny może być rozważane w terapii zakażeń o etiologii *Streptococcus pneumoniae* o wysokiej oporności na penicylinę i cefalosporyny III generacji, zawsze w skojarzeniu [13]; aczkolwiek jej skuteczność została wykazana jedynie w badaniach na zwierzętach [269]
- Stosowanie w zakażeniach powodowanych przez wielolekooporne szczepy *Acinetobacter baumannii*: brak badań kontrolowanych nad skutecznością terapii skojarzonej z rifampicyną; opublikowano jedynie nieliczne badania obserwacyjne lub wykonane na zwierzętach; w co najmniej 3 badaniach obserwacyjnych oceniających zastosowanie kolistyny z rifampicyną w leczeniu bakteriemii i zapalenń płuc wykazano skuteczność kliniczną w 50–76% przypadków [245, 270, 271]
- Stosowanie w zakażeniach powodowanych przez wielolekooporne szczepy *Pseudomonas aeruginosa*: w jednym z badań wykazano skuteczność trójlekowej terapii skojarzonej: tykarcyliny z tobramycyną oraz rifampicyną, mimo oporności na każdy z tych leków [272, 273]

- Zakażenia powodowane przez *Legionella pneumophila*: nieliczne badania wskazują, że dodanie rifampicyny do makrolidów lub fluorochinolonu nie zwiększa skuteczności terapii, lecz może zwiększyć ryzyko wystąpienia niepożądanych reakcji ubocznych [274,275]
- Profilaktyka inwazyjnej choroby meningokokowej [87]

### 3. Dawkowanie

- Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych: dorośli: 1 x 600 mg; dzieci: 1–20 mg/kg/dobę w 1 lub 2 dawkach podzielonych
- Bakteryjne zapalenie wsierdzia: 900 mg/dobę w 3 dawkach podzielonych
- Zakażenia protez stawowych: 900 mg/dobę w 2 dawkach podzielonych
- Dawkowane w profilaktyce : 600 mg co 12 godz. przez 2 dni; u dzieci od 1 miesiąca życia 10 mg/kg (max. 600 mg) dwa razy dziennie przez dwa dni a u dzieci < 1 miesiąca życia 5 mg/kg dwa razy dziennie przez dwa dni

## Rifaksymina

Antybiotyk podawany w formie doustnej o szerokim spektrum działania i bardzo niewielkim wchłanianiu z przewodu pokarmowego.

Rejestracja Food and Drug Administration obejmuje jedynie biegunkę podróżnych. W Polsce lek został zarejestrowany we wskazaniu: „leczenie chorób przewodu pokarmowego, które zostały wywołane lub do powstania których przyczyniły się bakterie wrażliwe na rifaksyminę, takich jak zakażenia jelitowe, biegunka podróżnych, encefalopatia wątrobowa”.

### 1. Wskazania do stosowania

- Biegunka podróżnych: ma zastosowanie jako profilaktyka biegunki oraz terapia zakażeń powodowanych przez nieinwazyjne szczepy *Escherichia coli* [276]
- Stosowanie w zakażeniach *Clostridium difficile*: rifaksymina nie powinna być stosowana jako terapia pierwszego lub drugiego rzutu w tych zakażeniach; badania nad rifaksyminą dotyczyły sytuacji wyjątkowych, prowadzono je na pacjentach z częstymi nawrotami zakażeń *C. difficile*; po kuracji stwierdzono znaczny wzrost oporności *C. difficile* na rifaksyminę [277, 278]
- Stosowanie rifaksyminy w innych zakażeniach przewodu pokarmowego: polska rejestracja, która sankcjonuje stosowanie tego leku w zakażeniach wywołanych przez bakterie wrażliwe na rifaksyminę, jest wyjątkowo nietrafiona, gdyż wskazaniem do leczenia nie jest jedynie wrażliwość bakterii wywołujących zakażenie na antybiotyk, ale również dowody kliniczne na skuteczność tego antybiotyku; większość drobnoustrojów bakteryjnych wywołujących biegunkę jest wrażliwa na rifaksyminę, ale nie ma dowodów na jej skuteczność w leczeniu, i z tego powodu nie powinna być stosowana
- Encefalopatia wątrobowa: aktualnie lek nie posiada rejestracji FDA w tym schorzeniu, ale istnieją liczne zaślepienie badania randomizowane, które wskazują na zmniejszenie liczby przypadków zaostrzeń oraz na zmniejszenie liczby i skrócenie czasu hospitalizacji [279, 280]
- Profilaktyka okołoperacyjna: aktualnie brak wiarygodnych badań, aby stosować rifaksyminę w tym wskazaniu

## Nitrofurany

W Polsce dostępne są dwa preparaty z tej grupy: furagin (furazidin) i nitrofurantoina.

Autorzy opracowania nie znaleźli jednak badań udowadniających skuteczność furaginu oraz dowodów na to, że można ten preparat stosować w podobnych wskazaniach jak nitrofurantoina.

### Nitrofurantoina

#### 1. Cechy charakterystyczne nitrofurantoiny [25, 281]

- Aktywność jedynie w drogach moczowych; ze względu na słabe przenikanie do tkanek nie może być stosowana w odmiedniczkowym zapaleniu nerek i innych zakażeniach nerek
- Spektrum działania obejmuje enterokoki, gronkowce oraz pałeczki Gram-ujemne, z wyjątkiem *Proteus sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp.*, *Serratia sp.*
- Bardzo niewielki potencjał do powstawania lekooporności
- Może być stosowana w ciąży z wyjątkiem następujących: okresu > 38 tygodnia ciąży, w trakcie porodu oraz przy nadchodzącym porodzie [297,298]
- Wzrost nerkowej toksyczności przy niewydolności nerek; nie powinna być stosowana, gdy klirens kreatyniny < 30 ml/min

#### 2. Wskazania

- Niepowikłane zapalenie pęcherza u kobiet: czas kuracji 7 dni, prawdopodobnie zbliżona eradykacja drobnoustroju do kotrimoksazolu, jednak mniej badań potwierdzających skuteczność [282]
- Zapalenie pęcherza powodowane przez wrażliwe bakterie Gram-ujemne, w tym zakażenie związane z cewnikiem do pęcherza moczowego
- Zapalenie pęcherza powodowane przez enterokoki, w tym zakażenie związane z cewnikiem do pęcherza moczowego: gdy oporność lub uczulenie na penicyliny; można stosować w zakażeniach powodowanych przez VRE [283]
- Asymptomatyczna bakteriuria w ciąży [284]
- Profilaktyka zakażeń dróg moczowych u kobiet z nawracającymi zakażeniami [285]
- Profilaktyka zakażeń dróg moczowych u dzieci: w zapobieganiu nawrotom zakażeń układu moczowego u dzieci nitrofurantoina jest bardziej skuteczna niż kotrimoksazol; jednakże częściej była odstawiana ze względu na objawy uboczne ze strony przewodu pokarmowego; należy zaznaczyć, że profilaktyczne podawanie antybiotyków po pierwszym epizodzie odmiedniczkowego zapalenia nerek lub u dzieci z niewielkim lub umiarkowanym odpiływem pęcherzowo-moczowodowym może nie być bardziej skuteczne niż placebo [286]

#### 3. Dawkowanie

- Leczenie zakażenia dróg moczowych: 200–400 mg/dobę w 4 dawkach podzielonych
- Profilaktyka zakażeń: 50 mg/dobę

## Trimetoprim i kotrimoksazol

### 1. Różnice między trimetoprimem i kotrimoksazolem

- Celem dodania sulfonamidu do trimetoprimu było uzyskanie efektu synergistycznego i nasilenie jego działania oraz zmniejszenie ryzyka narastania oporności; opóźnienie tempa narastania oporności zostało wykazane jedynie w badaniach *in vitro* i jest kwestionowane w badaniach epidemiologicznych na przykładzie krajów, które używały głównie trimetoprimu; synergizm obu składników został wykazany *in vitro*, jednak prawdopodobnie nie ma znaczenia w leczeniu zakażeń dróg moczowych [26]

### 2. Zastosowanie trimetoprimu

- Zakażenia układu moczowego: trimetoprim jest podobnie skuteczny jak kotrimoksazol w zakażeniach układu moczowego zarówno u dorosłych, jak i u dzieci [287]
- Stosowany w przypadku zakażeń układu moczowego powodowanych przez wrażliwe szczepy *E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter sp.* i gronkowce koagulazoujemne

### 3. Kotrimoksazol, wskazania w warunkach szpitalnych

- Odmiedniczkowe zapalenie nerek: nie powinien być stosowany w terapii empirycznej zakażeń wymagających hospitalizacji; może być stosowany jako doustna kontynuacja leczenia po weryfikacji wyników antybiogramu [55]; w zakażeniach powikłanych wykazano przewagę fluorochinolonów nad kotrimoksazolem [288]
- Szpitalne zakażenia układu moczowego: jedynie w terapii celowanej [55]
- Profilaktyka okołoperacyjna zakażeń w zabiegach urologicznych [55]
- Profilaktyka zakażeń u osób z neutropenią: profilaktyczne stosowanie fluorochinolonu skuteczniej zapobiega zakażeniom i obniża śmiertelność [289]
- Zakażenia *Stenotrophomonas maltophilia*: nadal stanowi lek z wyboru [290]
- Bakteriemia: może być stosowany w sytuacjach wyjątkowych, gdy nie można podać innych antybiotyków, głównie beta-laktamowych; badania kliniczne potwierdzają skuteczność w leczeniu zakażeń krwi o etiologii *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Yersinia enterocolitica* [26]
- Zapalenia płuc o etiologii *Pneumocystis carinii*
- Zakażenia o etiologii MRSA: może być stosowany w pozaszpitalnych łagodnych zakażeniach skóry o etiologii CA-MRSA; w zakażeniach kości i stawów jako kontynuacja w terapii doustnej; alternatywnie do wankomycyny w ropniu mózgu, ropniu nadwardówkowym [217]

### 4. Dawkowanie kotrimoksazolu

- Dawkowanie w zakażeniach układu moczowego: najczęściej 2 x 960 mg
- Dawkowanie w terapii doustnej zakażeń kości o etiologii MRSA: 4 mg/kg (wg trimetoprimu) 2 razy na dobę
- Zapalenie płuc o etiologii *Pneumocystis carinii*: 15–20 mg/kg/dobę (wg trimetoprimu) w 3–4 dawkach podzielonych
- Ciężkie zakażenia *Stenotrophomonas maltophilia*: dawkowanie podobne jak dla *Pneumocystis carinii*, tj.  $\geq 15$  mg/kg/dobę (wyliczone wg trimetoprimu) [290, 291]
- Profilaktyka w zabiegach urologicznych: jednorazowo 960 mg doustnie na 1 godz. przed zabiegiem

## Metronidazol

### 1. Wskazania do stosowania w szpitalu

- Wtórne zapalenie otrzewnej: w skojarzeniu z antybiotykami, których spektrum nie obejmuje beztlenowców, głównie cefalosporynami i ciprofloksacyną [45]
- Stany zapalne miednicy mniejszej: w skojarzeniu z cefriaksonem i doksycyliną [52]
- Zachłystowe zapalenie płuc, ropień płuca: najczęściej w skojarzeniu z antybiotykiem beta-laktamowym bez inhibitora beta-laktamazy [292]
- Zakażenia tkanek miękkich, gdy należy podejrzewać zakażenie beztlenowcami: dotyczy przewlekłych zmian skórnych ulegających zakażeniu lub martwiczych zapaleń powięzi u pacjentów z niedokrwieniem kończyny; alternatywnie do klindamycyny; w skojarzeniu głównie z cefalosporyną III generacji [7]
- Ropień mózgu: gdy ropień jest wtórny do zapalenia ucha środkowego, zapalenia zatok, zakażeń zębopochodnych lub gdy źródło zakażenia nie jest znane najczęściej w skojarzeniu z penicyliną lub ceftriaksonem [293]
- Eradykacja *Helicobacter pylori* w skojarzeniu [294]
- Zakażenia *Clostridium difficile* [295]
- Stosowanie miejscowe metronidazolu: stosowanie metronidazolu w postaci 1-procentowego roztworu lub 0,75–0,80-procentowego żelu jest uzasadnione w przypadku ran cuchnących, gdy zakażenie powodowane jest najprawdopodobniej przez beztlenowce [296]
- Profilaktyka okołoperacyjna w zabiegach, w których powikłania infekcyjne mogą być powodowane przez bakterie beztlenowe

### 2. Dawkowanie

- W zakażeniach jamy brzusznej:
  - dorośli: 2 x 500 mg iv
  - dzieci dożylnie: 22,5–40 mg/kg/dobę w 3 dawkach podzielonych
- W ciężkich zakażeniach o etiologii bakterii beztlenowych: 3 x 500 mg iv
- W zakażeniach *C. difficile*:
  - dorośli doustnie: 3 x 500 mg lub 4 x 250 mg; w wyjątkowych sytuacjach może być podany dożylnie
  - dzieci doustnie: 30 mg/kg/dobę w 3 dawkach podzielonych
- W eradykacji *Helicobater pylori*: 3 x 500 mg doustnie
- Profilaktyka okołoperacyjna
  - przedoperacyjnie: 15 mg/kg podawane przez 30–60 min, tak aby wlew zakończyć 1 godz. przed zabiegiem u dzieci
  - przedoperacyjnie 10 mg/kg iv
  - pooperacyjnie: 7,5 mg/kg po 6–12 godz. od dawki przedoperacyjnej

## Piśmiennictwo

1. Splawiński J.: Receptariusz szpitalny. Vademecum Farmakoeconomiki, Warszawa 1998
2. Best Practices for hospital and health system pharmacy. American Society of Health System Pharmacists, Edition 2008–2009.
3. Pharmaceutical practice. red. Winfield A.J., Richards R.M.E., Churchill Livingstone, 3 wyd. 2004.
4. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship, Clin Infect Dis 2007; 44: 159–77.
5. Prevention of perinatal group B streptococcal disease — Revised Guidelines from CDC, 2010, MMWR 2010; 59: RR–10.
6. Principles and practice of infectious diseases, red. Mandell G., Bennett J.E., Dolin R., Churchill Livingstone, 7 wyd. 2010.
7. IDSA Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections, Clin Infect Dis 2005; 41: 1373–1406.
8. Bessman AN., Wagner W.: Nonclostridial gas gangrene: reprot of 48 cases and review of the literature. JAMA 1975; 233: 958–63.
9. Baker RC., Seguin JH., Leslie N. i wsp.: Fever and petechiae in children, Pediatrics 1989, 84:1051–5.
10. Mandl KD., Stack AM., Fleisher GR.: Incidence of bacteremia in infants and children with fever and petechiae. J Pediatr 1997; 131:398–404.
11. American College of Emergency Physicians, Clinical policy for children younger than three years presenting to the emergency department with fever, Ann Emerg Med 2003; 42: 530–45.
12. AHA/IDSA Infective endocarditis: Diagnosis, antimicrobial therapy and management of complications, Circulation 2005; 111: 394–434.
13. IDSA Practice guidelines for the management of bacterial meningitis, Clin Infect Dis 2004; 39: 1267–1284.
14. Kluge R.: Listeriosis-problems and therapeutic options, J Antimicrob Chemother 1990; 25: 887–90.
15. Armstrong RW., Fung PC.: Brainstem *encephalitis (rhombencephalitis)* due to *Listeria monocytogenes*: case report and review, Clin Infect Dis 1993; 6: 689–702
16. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Hryniewicz W., Ozrowski T., Radzikowski A. i wsp., Narodowy Program Ochrony Antybiotyków, 2010.
17. Pujol M., Hornero A., Saballs M. i wsp.: Clinical epidemiology and outcomes of peripheral venous catheter-related bloodstream infections at a university-affiliated hospital, J Hosp Infect 2007; 67: 22–9.
18. Fortún J., Navas E., Martínez-Beltrán J. i wsp.: Short-course therapy for right-side endocarditis due to in drug abusers. Cloxacillin versus glycopeptides in combination with gentamicin, Clin Infect Dis 2001; 33:120–5.
19. Kucers' The use of antibiotics. A clinical review of antibacterial, antifungal and antiviral agents. red. Grayson ML. 6 wyd., Butterworth–Heinemann 2010.
20. Prevention of infective endocarditis. Guidelines from American Heart Association, Circulation 2007; 116: 1736–54.
21. ACOG: Premature rupture of membranes, Obstet Gynecol 2007; 109: 1007–19.
22. Infectious Diseases Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes, J Obstet Gynaecol Can 2009; 31: 863–7.
23. Clark R., Powers R, White R., i wsp.: Prevention and treatment of nosocomial sepsis in the NICU, J Perinatol 2004; 24: 446–53.
24. Fernando AM, Heath PT, Menson EN.: Antimicrobial policies in the neonatal units of the United Kingdom and Republic of Ireland, J Antimicrob Chemother 2008; 61: 743–5.
25. Mtitimila El., Cooke RWI.: Antibiotic regimens for suspected early neonatal sepsis, Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4, Art. No.: CD004495. DOI: 10.1002/14651858.CD004495.pub2.
26. Nelson's Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy. red.: Bradley J.S., Nelson JD., American Academy of Pediatrics, 18 wyd., 2010–2011
27. 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, 28 wyd.
28. Carmeli Y., Troillet N., Eliopoulos GM., i wsp.: Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents, Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1379–82.
29. Raport Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków: Monitorowanie punktowe w szpitalach pilotażowych, 2009.
30. Jones A.E., Barnes N.D., Tasker T.C. i wsp.: Pharmacokinetics of amoxicillin and potassium clavulanate in seriously ill children, J Antimicrob Chemother 1990; 25: 269–74.

31. Spyker DA., Rugloski RJ., Vann RL. i wsp.: Pharmacokinetics of amoxicillin: dose dependence after intravenous, oral, and intramuscular administration, *Antimicrob Agent Chemother* 1977; 11: 132–41.
32. Rodriguez L., Cattaruzzi C., Troncon MG., i wsp.: Risk of acute liver injury associated with other combination of amoxicillin and clavulanate, *Arch Intern Med* 1996; 156: 1327–32.
33. Thomson JA., Fairley CK., Ugoni AM. i wsp.: Risk factors for the development of amoxicillin-clavulanic acid associated jaundice, *Med J Aust* 1995; 162: 638–40.
34. Gresser U.: Amoxicillin-clavulanic acid therapy may be associated with severe side effects – review of the literature, *Eur J Med Res* 2001; 20: 139–49.
35. Vollaard EJ, Clasener HA.: Colonization resistance, *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 409–14.
36. Samonis G., Gikas A., Anaissie E.J. i wsp.: Prospective evaluation of effects of broad-spectrum antibiotics on gastrointestinal yeast colonization of humans, *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 51–3.
37. Donskey C.J.: The role of the intestinal tract as a reservoir and source for transmission of nosocomial pathogens, *Clin Infect Dis* 2004; 39:219-26.
38. Kenyon M., Bouvain M., Neilson J.: Antibiotics for preterm rupture of membranes, *Cochrane Database Syst Rev* 2003, Issue 2, Art. No.: CD001058. DOI: 10.1002/14651858.CD001058.
39. Fernández-Sabé N., Carratalà J., Dorca J. i wsp.: Efficacy and safety of sequential amoxicillin-clavulanate in the treatment of anaerobic lung infections, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 185–7.
40. Obwegeser J., Kunz J., Wüst J., i wsp.: Clinical efficacy of amoxicillin/clavulanate in laparoscopically confirmed salpingitis, *J Antimicrob Chemother* 1989;24: 165-79.
41. Cormio G., Vicino M., Loizzi V. i wsp.: Antimicrobial prophylaxis in vaginal gynecologic surgery: a prospective randomized study comparing amoxicillin-clavulanic acid with cefazolin. *J Chemother* 2007; 19: 193-7.
42. Mekako Al., Chetter IC., Coughlin PA., i wsp.: Randomized clinical trial of co-amoxiclav versus no antibiotic prophylaxis in varicose vein surgery. *Br J Surg* 2010; 97: 29–36.
43. Hall C., Curran F., Burdon DW., i wsp.: A randomized trial to compare amoxicillin/clavulanate with metronidazole plus gentamicin in prophylaxis in elective colorectal surgery. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24: 195-202.
44. Walker CK., Kahn JG., Washington AE., i wsp.: Pelvic inflammatory disease: metaanalysis of antimicrobial regimen efficacy. *J Infect Dis* 1993; 168: 969-78.
45. Solomkin JS., Mazuski JE., Bradley JS., i wsp.: Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children, guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 2010; 50: 133–64.
46. American Thoracic Society Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and health-care associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388–416.
47. Torres A., Ewig S., Lode H., i wsp.: For The European HAP working group: defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective, *Intensive Care Med* 2009; 35:9–29.
48. Rotstein C., Evans G., Born A., i wsp.: Clinical practice guidelines for hospital acquired pneumonia and ventilator acquired pneumonia in adults, *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008;19:19-53
49. Lipsky BA., Berendt AR., Deery HG., i wsp.: Diagnosis and treatment of diabetic foot infections, *Clin Infect Dis* 2004; 39:885–910.
50. Public Health Agency of Canada, Pelvic inflammatory disease. Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections, [www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti\\_2006/pdf/pid06\\_e.pdf](http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti_2006/pdf/pid06_e.pdf).
51. Ross J.: (2008 update), European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. PID Treatment Guidelines, [www.iusti.org/regions/europe/PID\\_v5.pdf](http://www.iusti.org/regions/europe/PID_v5.pdf).
52. CDC, Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2010, *MMWR* 2010, 59: RR–12.
53. Royal College of Obstetrician and Gynecology. Management of acute pelvic inflammatory disease, 2008
54. Nicolle L.: AMMI Canada Guidelines Committee. Complicated urinary tract infection in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005;16: 349-360.
55. European Association of Urology: Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections, 2008.
56. Krueger TS., Clark EA., Nix DE.: In vitro susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* to various antimicrobial combinations, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 41: 71–8.
57. Vartivarian S., Anaissie E., Bodey G., i wsp.: A Changing pattern of susceptibility of *Xanthomonas maltophilia* to antimicrobial agents: implications for therapy, *Antimicrob Agent Chemother* 1994; 38: 624-7.

58. Tanaka A., Takada T., Kawarada Y., i wsp.: Antimicrobial therapy for acute cholangitis: Tokyo Guidelines, *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14:59–67.
59. Wood GC., Hanes SD., Croce MA., i wsp.: Comparison of ampicillin-sulbactam and imipenem-cilastatin for the treatment of *Acinetobacter ventilator* associated pneumonia, *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1425–1430.
60. Jellison TK., Mckinnon PS., Rybak MJ.: Epidemiology, resistance, and outcomes of *Acinetobacter baumannii* bacteremia treated with imipenem-cilastatin or ampicillin-sulbactam, *Pharmacotherapy* 2001; 21: 142–8.
61. Betrosian AP., Frantzeskaki F., Xanthaki A. i wsp.: High-dose ampicillin-sulbactam as an alternative treatment of late-onset VAP from multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 38-43.
62. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 2011;52:56–93.
63. Kuck NA., Jacobus NV., Petersen PJ. i wsp.: Comparative in vitro and in vivo activities of piperacillin combined with the beta-lactamase inhibitors tazobactam, clavulanic acid, and sulbactam, *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1964–9.
64. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [www.eucast.org](http://www.eucast.org).
65. Gavin PJ., Suseno MT., Thomson RB Jr., i wsp.: Clinical correlation of CLSI susceptibility breakpoint for piperacillin–tazobactam against extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp., *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2244–7.
66. Bratzler DW., Houck PM. i wsp.: Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project, *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1706–15.
67. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP therapeutic guidelines on antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56: 1839–88.
68. Antibiotic prophylaxis for surgery. Treatment guidelines. *The Medical Letter* 2004;20:27-32.
69. Antimicrobial prophylaxis in surgery. *The Medical Letter* 2001;43:92-8.
70. Dellinger EP.: What is the ideal time for administration of antimicrobial prophylaxis for a surgical procedure?, *Ann Surg* 2008;247:927-8.
71. ISPD Guidelines: Peritoneal dialysis related infections recommendations: 2005 update, *Perit Dial Intern* 2005,25:107-31.
72. Charakterystyka produktu leczniczego: Zinacef.
73. David RD., DeBlieux PM., Press R.: Rational antibiotic treatment of outpatient genitourinary infections in a changing environment, *Am J Med.* 2005, 118: 7–13.
74. SIGN Guidelines, Management of suspected bacterial urinary tract infections in adults, 2006.
75. Guay D.: Contemporary management of uncomplicated urinary tract infections, *Drugs* 2008, 68: 1169–1205.
76. Liu H., Mulholland SG.: Appropriate antibiotic treatment of genitourinary infections in hospitalized patients, *Am J Med* 2005; 118: 145–205.
77. Wagenlehner FM., Naber KG.: Current challenges in the treatment of complicated urinary tract infections and prostatitis, *Clin Infect Microbiol* 2006; 12 suppl., 3: 67–80.
78. Surgical Infection Society, Treatment of complicated skin and soft tissue infections, *Surg Infect* 2009; 5: 467.
79. Stengel D., Bauwens K., Sehouli J., i wsp.: Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections, *Lancet Infectious Diseases* 2001; 1: 175–188.
80. Darley ES., McGowan AP.: Antibiotic treatment of gram-positive bone and joint infections, *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 928–935.
81. Lazzarini L., Lipsky BA., Mader JT.: Antibiotic treatment of osteomyelitis: what have we learned from 30 years of clinical trials?, *Intern J Infect Dis* 2005; 9: 127–138.
82. Lew DP. , Waldvogel FA.: Osteomyelitis, *N Engl J Med* 1997; 336: 999–1007.
83. Ison CA., Mouton JW., Jones K. i wsp.: Which cephalosporin for gonorrhoea?, *Sex Transm Infect* 2004; 80: 386-8.
84. Runyon B.: Management of adult patients with ascites due to cirrhosis, *Hepatology* 2004; 39: 841-56.
85. Connor BA., Schwartz E.: Typhoid and paratyphoid fever in travellers, *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 623-8.
86. IDSA Guidelines: The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis, *Clin Infect Dis* 2006; 43:1089–134
87. Rekomendacje dotyczące profilaktyki inwazyjnej choroby meningokokowej, Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. diagnostyki zakażeń OUN (KOROUN), [www.koroun.edu.pl](http://www.koroun.edu.pl)

- 
88. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW.: Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis, *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 918–951.
  89. Yahav D., Paul M., Fraser A., i wsp.: Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and metaanalysis, *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 338–48.
  90. Paul M., Yahav D., Fraser A., i wsp.: Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia, *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 176–89.
  91. U.S. Food and Drug Administration. (2009). Information for Healthcare Professionals: Cefepime (marketed as Maxipime). June 21, 2009, from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/>
  92. Doripenem –charakterystyka produktu, [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
  93. Ertapenem – charakterystyka produktu, [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
  94. Ertapenem – charakterystyka produktu, [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
  95. Turner PJ.: Meropenem activity against European isolates: Report on the MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) 2006 results. *Diag Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 793-800.
  96. Jones RN., Huynh HK., Biedenbach DJ.: Activities of doripenem against drug-resistant clinical pathogens, *Antimicrob Agents Chemother* 2004, 48: 3136-40.
  97. Traczewski MM., Brown SD.: In vitro activity of doripenem against *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* isolates from both cystic fibrosis and non-cystic fibrosis patients, *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 819–21.
  98. Jones RN., Huynh HK., Biedenbach DJ., i wsp.: Doripenem (S-4661), a novel carbapenem: comparative activity against contemporary pathogens including bactericidal action and preliminary in vitro methods evaluations, *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 144–54.
  99. Chastre J., Wunderink R., Prokocimer P., i wsp.: Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study, *Crit Care Med* 2008; 36: 1089–96.
  100. Bretonnière C., Jacqueline C., Caillon J., i wsp.: Efficacy of doripenem in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* experimental pneumonia versus imipenem and meropenem, *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2423-27
  101. Namias N., Solomkin JS., Jensen EH., i wsp.: Randomized multicenter, double-blind study of efficacy, safety, and tolerability of intravenous ertapenem versus piperacillin/tazobactam in treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults, *Surg Infect* 2007; 8: 15–28.
  102. Basoli A., Chirletti P., Cirino E., i wsp.: A prospective, double-blind, multicenter, randomized trial comparing ertapenem 3 vs ≥5 days in community-acquired intraabdominal infection, *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 592–600.
  103. Nathens AB., Curtis JR., Beale RJ., i wsp.: Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis, *Crit Care Med* 2004; 32: 2524-36.
  104. American Gastroenterological Association Institute. Medical Position Statement on Acute Pancreatitis, *Gastroenterology* 2007; 132: 2019-21.
  105. Isenmann R., Rünzi M., Kron M., i wsp.: Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: A placebo-controlled, double-blind trial, *Gastroenterology* 2004; 126: 997–1004.
  106. Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, i wsp.: Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Ann Surg* 2007; 245: 674–683.
  107. García-Barrasa A., Borobia FG., Pallares R., i wsp.: A double-blind, placebo-controlled trial of ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute necrotizing pancreatitis, *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 768–74.
  108. Pitout JD., Laupland KB.; Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8:159-66.
  109. Paterson DL., Ko WC., Von Gottberg A., i wsp.: Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases, *Clin Infect Dis* 2004; 39:31-37. 3086-92.
  110. Paterson DL., Bonomo RA.: Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update, *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:657-686.
  111. Peleg AY, Hooper DC.: Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria, *N Engl J Med* 2010;362:1804-13.
  112. Kanj SS., Kanafani ZA.: Current concepts in antimicrobial therapy against resistant gram-negative organisms: extended-spectrum  $\beta$ -Lactamase-producing Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Mayo Clin Proc* 2011;86:250-9.
  113. Endimiani A., Luzzaro F., Perilli M., i wsp.: Bacteremia due to *Klebsiella pneumoniae* isolates producing the TEM-52 extended-spectrum  $\beta$ -lactamase: treatment outcome of patients receiving imipenem or ciprofloxacin. *Clin Infect Dis*. 2004;38:243-51
  114. Rodríguez-Baño J., Alcalá JC., Cisneros JM., i wsp.: Community infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med*. 2008;168:1897-1902.
-

115. Kelesidis T, Karageorgopoulos DE, Kelesidis I, i wsp.: Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62:895-904.
116. Goldstein EJ, Citron DM, Peraino V, i wsp.: Introduction of ertapenem into a hospital formulary: effect on antimicrobial usage and improved in vitro susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*, *Antimicrob Agents Chemother* 2009, 53: 5122–6.
117. Lima AL, Oliveira PR, Paula AP, i wsp.: The Impact of ertapenem use on the susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to imipenem: a hospital case study, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30: 487–90.
118. Siempos II, Vardakas KZ, Manta KG, i wsp.: Carbapenems for treatment of immunocompetent adults with nosocomial pneumonia, *Eur Res J* 2007; 29: 548–60.
119. Zilberberg MD, Chen J, Mody SH, i wsp.: Imipenem resistance of *Pseudomonas* in pneumonia: a systematic literature review, *BMC Pulmonary Medicine* 2010;10:45.
120. Sakyo S, Tomita H, Tanimoto K, i wsp.: Potency of carbapenems for the prevention of carbapenem-resistant mutants of *Pseudomonas aeruginosa*. The high potency of a new carbapenem doripenem. *J Antibiot* 2006; 59:220-8.
121. Mushtaq S, Ge Y, Livermore DM.: Doripenem versus *Pseudomonas aeruginosa* in vitro: activity against characterized isolates, mutants, and transconjugants and resistance selection potential, *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3086-92.
122. Rahal J.: The role of carbapenems in initial therapy for serious gram-negative infections, *Crit Care* 2008; 12, suppl 4: 5.
123. Michalopoulos A., Falagas ME.: Treatment of *Acinetobacter* infections, *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11:779-88.
124. Reinert RR, Low DE, Rossi F, i wsp.: Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/ Pacific, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline, *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 1018–29.
125. McDonald L.: Trends in antimicrobial resistance in health care-associated pathogens and effect on treatment, *Clin Infect Dis* 2006;42 (Suppl. 2):S65– 71.
126. Vila J, Pachón J.: Therapeutic options for *Acinetobacter baumannii* infections, *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:587–99.
127. Poirel L, Nordmann P.: Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology, *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 826–36.
128. Namias N, Samiian L, Nino D, i wsp.: Incidence and susceptibility of pathogenic bacteria vary between intensive care units within a single hospital: implications for empiric antibiotic strategies, *J Trauma* 2000;49:638–46.
129. IDSA Guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship, *Clin Infect Dis* 2007; 44:159-77.
130. Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, i wsp.: Carbapenems versus other beta-lactams in treating severe infections in intensive care: a systematic review of randomised controlled trial, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 531–43.
131. Masterton RG.: The new treatment paradigm and the role of carbapenems, *Int J Antimicrob Agents.* 2009; 33: 105-110.
132. Koleff M.: Broad-Spectrum antimicrobials and the treatment of serious bacterial infections: getting it right up front, *Clin Infect Dis* 2008; 47 Suppl 1:S3-13.
133. De Waele JJ, Ravyts M, Depuydt P, i wsp.: De-escalation after empirical meropenem treatment in the intensive care unit: Fiction or reality?, *J Crit Care.* 2010; 25: 641-6.
134. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, i wsp.: Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator associated pneumonia, *Chest* 2006;129:1210–8.
135. Tienam. Charakterystyka produktu.
136. Mouton JW, Touzou DJ, Horrevorts AM, i wsp.: Comparative pharmacokinetics of the carbapenems: clinical implications, *Clin Pharmacokinet* 2000; 39: 185–201.
137. Giannoni E, Moreillon P, Cotting J, i wsp.: Prospective determination of plasma imipenem concentrations in critically ill children, *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2563.
138. Lamothe F, Buclin T, Csajka C, i wsp.: Reassessment of recommended imipenem doses in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 785-7.
139. Lamothe F, Buclin T, Pascual A, i wsp.: Imipenem underdosing as a cause of persistent neutropenic fever?, *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 665-7.
140. Meronem. Charakterystyka produktu.
141. Drusano GL, Hutchison M.: The pharmacokinetics of meropenem, *Scand J Infect Dis* 1995; 96: 11-6.
142. Drusano GL.: Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of bug and drug, *Nat Rev Microbiol* 2004;2:289-300.
143. Li C, Kuti JL, Nightingale CH, i wsp.: Population pharmacokinetic analysis and dosing regimen optimization of meropenem in adult patients, *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 1171
144. Lomaestro BM, Drusano GL.: Pharmacodynamic evaluation of extending the administration time of meropenem using a Monte Carlo simulation, *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 461-463.

- 
145. Florea NR., Kotapati S., Kuti JL. i wsp.: Use of Monte Carlo simulation to design an optimized pharmacodynamic dosing strategy for meropenem. *J Clin Pharmacol* 2003; 43:1116-23.
  146. Ariano RE., Nyhlén A., Donnelly JP. i wsp.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in febrile neutropenic patients with bacteremia, *Ann Pharmacother* 2005;39:32-8.
  147. Perrott J., Mabasa VH., Ensom MH.: Comparing outcomes of meropenem administration strategies based on pharmacokinetic and pharmacodynamic principles: a qualitative systematic review, *Ann Pharmacother* 2010;44:557-64.
  148. AstraZeneca Pharmaceuticals, L.P. 2008. Merrem (meropenem for injection). Prescribing information. AstraZeneca Pharmaceuticals, L.P., Wilmington, DE
  149. Doribax. Charakterystyk produktu.
  150. Samtani MN., Flamm R., Kaniga K., i wsp.: Pharmacokinetic-pharmacodynamic-model-guided doripenem dosing in critically ill patients, *Antimicrob Agent Chemother* 2010;54:2360-4.
  151. Van Wart SA., Andes DR., Ambrose PG., i wsp.: Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling to support doripenem dose regimen optimization for critically ill patients. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2009, 63:409–14.
  152. Vidal L., Gafter-Gvili A., Borok S., i wsp.: Efficacy and safety of aminoglycoside monotherapy: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials, *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 247–57.
  153. Paul M., Silbiger I., Grozinsky S., i wsp.: Beta-lactam antibiotic monotherapy versus beta-lactam aminoglycoside antibiotic combination chemotherapy for sepsis, *Cochrane Database of Systematic Review* 2006.
  154. Safdar N., Handelsman J., Maki DG.: Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in gram-negative bacteremia. A metaanalysis, *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 519–527.
  155. Paul M., Soares-Weiser K., Grozinsky S., i wsp.: Beta-lactam vs beta-lactam aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia, *Cochrane Database of Systematic Review* 2003.
  156. Furno P., Bucaneve G., Del Favero A.: Monotherapy of aminoglycoside containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a metaanalysis, *Lancet Infect Dis* 2002, 2: 231–242.
  157. Leibovici L., Vidal L., Paul M.: Aminoglycoside drugs in clinical practice: an evidence based approach, *J Antimicrob Chemother* 2009, 63: 246–251.
  158. Isaccs D.: Unnatural selection: reducing antibiotic resistance in neonatal units, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006; 91: 72-4.
  159. Clark R., Powers R., White R. i wsp.: Prevention and treatment of nosocomial sepsis in the NICU, *J Perinatol.* 2004, 24: 446–453.
  160. Fernando AM., Heath PT., Menson EN.: Antimicrobial policies in the neonatal units of the United Kingdom and Republic of Ireland, *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61: 743-5.
  161. E. Mtitimila El., Cooke RW.: Antibiotic regimens for suspected early neonatal sepsis, *Cochrane Database Syst Rev.* 2004, 4 :CD004495.
  162. Kahlmeter G., Dahlager JI.: Aminoglycoside toxicity: a review of clinical studies published between 1975–1982, *J Antimicrob Chemother* 13, suppl A: 9.
  163. Prins JM., Büller HR., Kuijper EJ., i wsp.: Once daily gentamicin versus once-daily netilmicin in patients with serious infections – a randomized clinical trial, *J Antimicrob Chemother* 1994;33: 823.
  164. Freeman CD., Nicolau DP., Belliveau PP. i wsp.: Once-daily dosing of aminoglycosides: Review and recommendations for clinical practice, *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 677–86.
  165. Gilbert DN.: Editorial response: meta-analyses are no longer required for determining the efficacy of single daily dosing of aminoglycosides, *Clin Infect Dis* 1997; 24: 816–9.
  166. Rougier F., Claude D., Maurin M., i wsp.: Aminoglycoside nephrotoxicity: modeling, simulation, and control, *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1010.
  167. Barza M., Ioannidis JP., Cappelleri JC., i wsp.: Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis, *BMJ* 1996, 312: 338.
  168. Drusano GL., Ambrose PG., Bhavnani SM., i wsp.: Back to the future: using aminoglycosides again and how to dose them optimally, *Clin Infect Dis* 2007; 45: 753–60.
  169. Layeux B., Taccone FS., Fagnoul D., i wsp.: Amikacin monotherapy for sepsis caused by panresistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 4939–41.
  170. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, red. Feigin RD., Cherry J., Demmler-Harrison GJ. i wsp.; Elsevier, 2010.
  171. Contopoulos-Ioannidis DG., Giotis ND., Baliatsa DV. i wsp.: Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis, *Pediatrics* 2004; 114: 111-8.
-

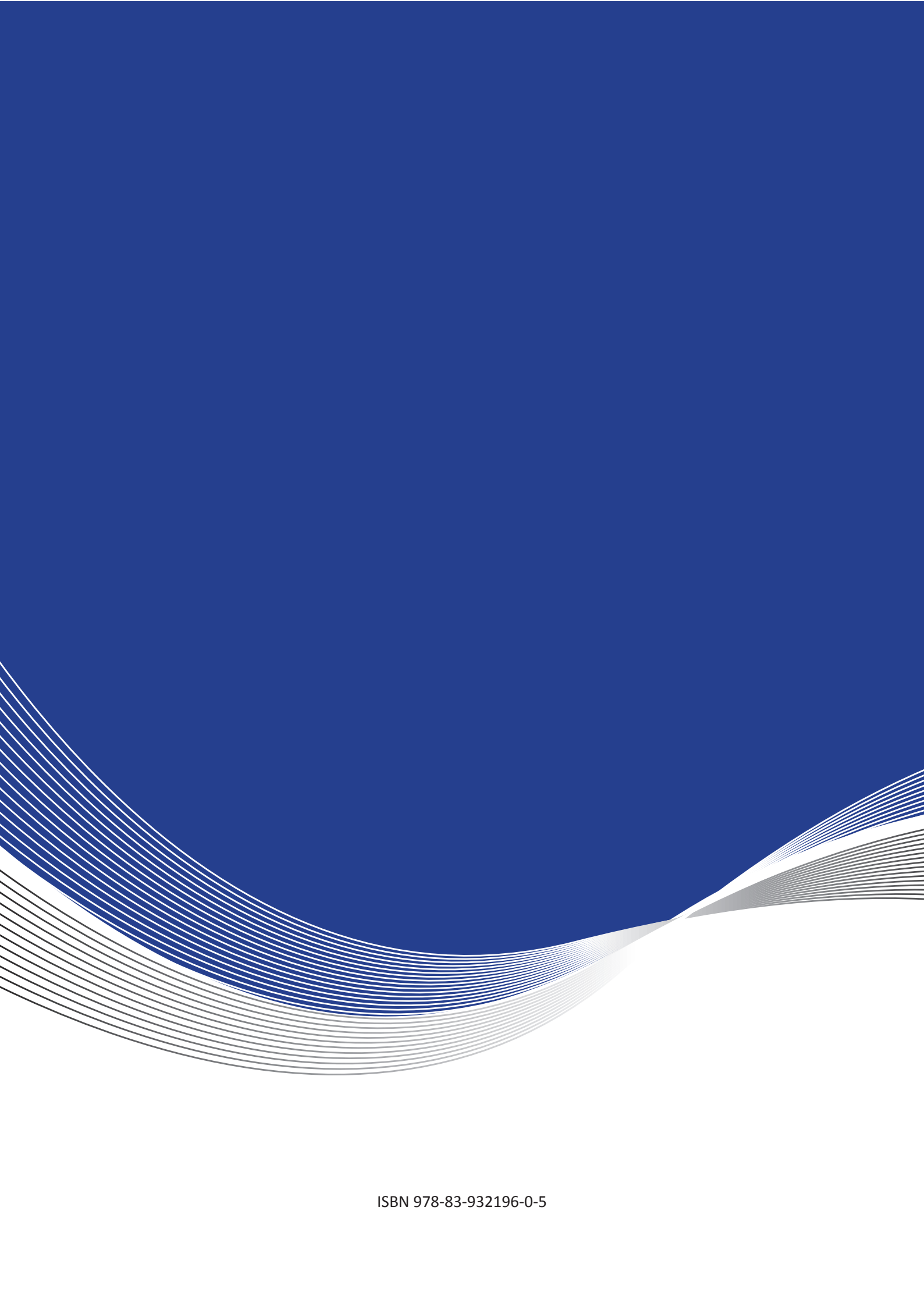
- 
172. Rao SC., Ahmed M., Hagan R.: One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1, Art. No.: CD005091. DOI: 10.1002/14651858.CD005091.pub2.
  173. Hammett-Stabler CA., Johns T.: Laboratory guidelines for monitoring of antimicrobial drugs, *Clinical Chemistry* 1998; 44: 1129–40.
  174. Barclay ML., Kirkpatrick CM., Begg EJ.: Once daily aminoglycoside therapy is it less toxic than multiple daily doses and how should it be monitored?, *Clin Pharmacokinet* 1999;36: 89–96.
  175. Interpretation of diagnostics tests. Wallach J., Lippincott Williams & Wilkins 8 wyd., 2007.
  176. Shorr AF., Susla GB., Kollef MH.: Quinolones for treatment of nosocomial pneumonia: a meta-analysis, *Clin Infect Dis* 2005; 40: S115.
  177. Hooton TM., Bradley SF., Cardenas DD. i wsp.: Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 2010;50: 625–63.
  178. Gangji D., Jacobs F., de Jonckheer J. i wsp.: Randomized study of intravenous vs sequential intravenous/oral regimen of ciprofloxacin in the treatment of gram-negative septicemia, *Am J Med* 1989, suppl. 5A: 206S.
  179. Zimmerli W., Trampuz A., Ochsner PE.: Prosthetic joint infection, *New Eng J Med* 2004; 351: 1645–1654.
  180. Gafter-Gvili A., Paul M., Fraser A. i wsp.: Effect of quinolone prophylaxis in afebrile neutropenic patients on microbial resistance: systematic review and meta-analysis, *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 5–22.
  181. Wilson R., Allegra L., Huchon G. i wsp.: Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis, *Chest* 2004; 125: 953.
  182. BTS Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults, *Thorax* 2009; 64: iii1–iii55.
  183. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults, *Clin Infect Dis* 2007; 44: S27–72.
  184. Fogarty C., Siami G., Kohler G. i wsp.: Multicenter, open-label, randomized study to compare the safety and efficacy of levofloxacin versus ceftriaxone sodium and erythromycin followed by clarithromycin and amoxicillin-clavulanate in the treatment of serious community-acquired pneumonia in adults, *Clin Infect Dis* 2004; 38: 16.
  185. Davidson R., Cavalcanti R., Brunton JL. i wsp.: Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia, *N Engl J Med* 2002;346:747.
  186. Shorr AF., Khashab MM., Xiang JX. i wsp.: Levofloxacin 750-mg for 5 days for the treatment of hospitalized Fine Risk Class III/IV community-acquired pneumonia patients, *Respir Med* 2006; 100: 2129.
  187. Habib M., Gentry LO., Rodriguez-Gomez G. i wsp.: Multicenter, randomized study comparing efficacy and safety of oral levofloxacin and cefaclor in treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis, *Infect Dis Clin Pract* 1998; 7: 101-9.
  188. Shorr AF., Zadeikis N., Jackson WL. i wsp.: Levofloxacin for treatment of ventilator-associated pneumonia: a subgroup analysis from a randomized trial, *Clin Infect Dis* 2005; 40, suppl. 2: 123.
  189. Graham DR., Talan DA., Nichols R. i wsp.: Once-daily, high-dose levofloxacin versus ticarcillin-clavulanate alone or followed by amoxicillin-clavulanate for complicated skin and skin-structure infections: a randomized, open-label trial, *Clin Infect Dis* 2002; 35: 381.
  190. Peterson J., Kaul S., Khashab M. i wsp.: A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis, *Urology* 2008; 71: 17–22.
  191. Barberán J., Aguilar L., Giménez MJ. i wsp.: Levofloxacin plus rifampicin conservative treatment of 25 early staphylococcal infections of osteosynthetic devices for rigid internal fixation, *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32: 154.
  192. Blázquez Garrido RM., Espinosa Parra FJ., Alemany Francés L., i wsp.: Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires disease: levofloxacin versus macrolides, *Clin Infect Dis* 2005; 40: 800–6.
  193. Sabrià M., Pedro-Botet ML., Gómez J., i wsp.: Fluoroquinolones vs macrolides in the treatment of Legionnaires disease, *Chest* 2005; 128: 1401–5.
  194. Weiss K., Restieri C., De Carolis E., i wsp.: Comparative activity of new quinolones against 326 clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*, *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 363-5.
  195. Falagas ME., Valkimadi PE., Huang YT., i wsp.: Therapeutic options for *Stenotrophomonas maltophilia* infections beyond co-trimoxazole: a systematic review, *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 889-894.
  196. Martin SJ., Garvin CG., McBurney CR., i wsp.: The activity of 14-hydroxy clarithromycin, alone and in combination with clarithromycin, against penicillin- and erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 581-587.
  197. Hardy DJ., Hensey DM., Beyer JM., i wsp.: Comparative in vitro activities of new 14-, 15-, and 16-membered macrolides, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1988; 32: 1710.
-

198. Fitzgeorge RB., Lever S., Baskerville A.: A comparison of the efficacy of azithromycin and clarithromycin in oral therapy of experimental airborne Legionnaires diseases, *J Antimicrob Chemother* 1993; 31, suppl E: 171–6.
199. Roig J., Casal J., Gispert P., i wsp.: Antibiotic therapy of community-acquired pneumonia (CAP) caused by atypical agents. *Med Mal Infect* 2006; 36: 680
200. Altunajji S., Kukuruzovic R., Curtis N., i wsp.: Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD004404. DOI: 10.1002/14651858.CD004404.pub3
201. Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C. i wsp.: Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772–81
202. Griffith DE., Aksamit T., Brown-Elliott BA., i wsp.: An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367.
203. Marik P.: Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia, *N Engl J Med* 2001; 344: 665–71.
204. Tygecyklina, charakterystyka produktu, [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu).
205. Tygecyklina, charakterystyka produktu, [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
206. Peleg AY., Adams J., Paterson DL.: Tigecycline efflux as a mechanism for nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*, *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 2065–9.
207. Peleg AY., Potoski BA., Rea R., i wsp.: *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report, *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 128–31.
208. Anthony KB., Fishman NO., Linkin DR., i wsp.: Clinical and microbiological outcomes of serious infections with multidrug-resistant gram-negative organisms treated with tigecycline, *Clin Infect Dis* 2008; 46: 567–70.
209. Gordon NC., Wareham DW.: A review of clinical and microbiological outcomes following treatment of infections involving multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* with tigecycline, *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 775–780.
210. Kelesidis T., Karageorgopoulos DE., Kelesidis I., i wsp.: Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies, *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 895–904.
211. FDA Drug Safety Communication: Increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections. Rockville, MD: Food and Drug Administration; Sep 1, 2010. (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm224370.htm>)
212. Centres for Disease Control and Prevention, Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), *MMWR* 1995, 44: 1–13.
213. Beekmann SE., Diekema DJ., Doern GV.: Determining the clinical significance of coagulase negative staphylococci isolated from blond cultures, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 559–566.
214. Hanscom TA.: Postoperative endophthalmitis, *Clin Infect Dis* 2004; 38: 542–546.
215. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection. 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 2009, 49: 1–45.
216. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists, *Am J Health-Syst Pharm.* 2009; 66: 82–98.
217. Liu C., Bayer A., Cosgrove SE., i wsp.: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant infections in adults and children, *Clin Infect Dis* 2011; 52: 18–55.
218. Polk R.: Anaphylactoid reactions to glycopeptide antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27, Suppl B: 17.
219. Wallace MR, Mascola JR, Oldfield EC 3rd.: Red-man syndrome: Incidence, etiology, and prophylaxis, *J Infect Dis* 1991; 164:1180-5.
220. Renz CL., Thurn JD., Finn HA., i wsp.: Clinical investigations: antihistamine prophylaxis permits rapid vancomycin infusion, *Crit Care Med* 1999; 27:1732-7.
221. Polk RE., Healy DP., Schwartz LB. i wsp.: Vancomycin and the red-man syndrome: pharmacodynamics of histamine release, *J Infect Dis* 1988;157: 502.
222. Sahai J., Healy DP., Garris R., i wsp.: Influence of antihistamin pre-treatment on vancomycin induced red-man syndrome, *J Infect Dis* 1989; 160:876-81.
223. Wilson AP, Grüneberg RN., Neu H.: A critical review of dosage of teicoplanin in Europe and the USA, *Intern J Antimicrob Agents* 1994; 4: S1–30.
224. Gilbert DN., Wood CA., Kimbrough RC.: Failure of treatment with teicoplanin at 6 miligrams/kg/day in patients with intravascular infection, *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 79–87.
225. Cavalcanti AB., Goncalves AR., Almeida CS., i wsp.: Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6, Art. No.: CD007022. DOI: 10.1002/14651858.CD007022.pub2.

- 
226. Gould FK., Brindle R., Chadwick PR., i wsp.: 2008 Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin resistant MRSA infections in the United Kingdom, *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 849–61.
227. Weigelt J., Itani K., Stevens D., i wsp.: Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections, *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 2260–6.
228. Kollef M., Wunderink RG., Rello J., Cammarata SK., i wsp.: Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant nosocomial pneumonia, *Chest* 2003; 124: 1789–97.
229. Wunderink RG., Mendelson MH., Somero MS., i wsp.: Early microbiological response to linezolid vs vancomycin in ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Chest* 2008, 134: 1200–7.
230. Sperber SJ., Levine JF., Gross PA.: Persistent MRSA bacteremia in a patient with low linezolid levels, *Clin Infect Dis* 2003; 36: 675–6.
231. Stevens DL., Herr D., Lampiris H., i wsp.: Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant infections, *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1481–90.
232. Ruiz ME., Guerrero IC., Tuazon CU.: Endocarditis caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: treatment failure with linezolid, *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1018–20.
233. Falagas ME., Manta KG., Ntziora F., i wsp.: Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence, *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 273–80.
234. Shorr AF., Kunkel MJ., Kollef M.: Linezolid versus vancomycin for bacteraemia: pooled analysis of randomized studies, *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 923–9.
235. Wilcox MH., Tack KJ., Bouza E., i wsp.: Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study, *Clin Infect Dis* 2009; 48: 203–12.
236. Bishop E., Melvani S., Howden BP., i wsp.: Good clinical outcomes but high rates of adverse reactions during linezolid therapy for serious infections: a proposed protocol for monitoring therapy in complex patients, *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1599–1602.
237. Fowler VG Jr., Boucher HW., Corey GR. i wsp.: Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*, *N Engl J Med* 2006; 355: 653–65.
238. Moise PA., Sakoulas G., Forrest A., i wsp.: Vancomycin in vitro bactericidal activity and its relationship to efficacy in clearance of methicillin-resistant bacteremia, *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 2582–6.
239. Sakoulas G., Moise-Broder PA., Schentag J., i wsp.: Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant bacteremia, *J Clin Microbiol* 2004; 42:2398–2402.
240. Crompton JA., North DS., Yoon M., i wsp.: Outcomes with daptomycin in the treatment of infections with a range of vancomycin MICs, *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1784–91.
241. Gales AC., Reis AO., Jones RN.: Contemporary assessment of antimicrobial susceptibility testing methods for polymyxin B and colistin: review of available interpretative criteria and quality control guidelines, *J Clin Microbiol* 2001; 39: 183–9.
242. Colistin TZF. Charakterystyka produktu leczniczego.
243. Maragakis LL., Perl TM.: *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options, *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1254–63.
244. Petrosillo N., Ioannidou E., Falagas ME.: Colistin monotherapy vs combination therapy: evidence from microbiological, animal and clinical studies, *Clin Microbiol Infect* 2008; 11: 816–27.
245. Bassetti M., Repetto E., Righi E., i wsp.: Colistin and rifampicin in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections, *J Antimicrob Chemother* 2008;61:417–20.
246. Song JY., Lee J., Heo JY., i wsp.: Colistin and rifampicin combination in the treatment of ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Intern J Antimicrob Agents* 2008; 32:281–4.
247. Souli M., Rekatsina PD., Chryssouli Z., i wsp.: Does the activity of the combination of imipenem and colistin in vitro exceed the problem of resistance in metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates?, *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 2133–5.
248. Garnacho-Montero J., Ortiz-Leyba C., Jiménez-Jiménez FJ., i wsp.: Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP, *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1111–8.
249. Reina R., Estenssoro E., Sáenz G., i wsp.: Safety and efficacy of colistin in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* infections: a prospective cohort study, *Intensive Care Med* 2005;31:1058–65.
250. Kallel H., Hergafi L., Bahloul M., i wsp.: Safety and efficacy of colistin compared with imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study, *Intensive Care Med* 2007; 33: 1162–7.
-

- 
251. Paul M., Bishara J., Levcovich A., i wsp.: Effectiveness and safety of colistin: prospective comparative cohort study, *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1019–27.
  252. Michalopoulos A., Kasiakou SK., Mastora Z., i wsp.: Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis, *Crit Care* 2005;9: R53–59.
  253. Kofteridis DP., Alexopoulou C., Valachis A., i wsp.: Aerosolized plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for the treatment of ventilator-associated pneumonia: A matched case-control study, *Clin Infect Dis* 2010; 51: 1238–44.
  254. Falagas ME., Kasiakou SK.: Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies, *Crit Care* 2006; 10: R27.
  255. Hartzell JD., Neff R., Ake J., i wsp.: Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center, *Clin Infect Dis* 2009; 48:1724-1728.
  256. Koch-Weser J., Sidel VW., Federman EB., i wsp.: Adverse effects of sodium colistimethate: manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy, *Ann Intern Med* 1970;72: 857–68.
  257. Li J., Nation RL., Turnidge JD., i wsp.: Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections, *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 589.
  258. Arnold TM., Forrest GN., Messmer KJ.: Polymyxin antibiotics for gram-negative infections, *Am J Health-Syst Pharm.* 2007; 64: 819–26.
  259. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria, *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3430–6.
  260. Perloth J., Kuo M., Tan J., i wsp.: Adjunctive use of rifampin for the treatment of infections: a systematic review of the literature, *Arch Intern Med* 2008; 168: 805–19.
  261. Van der Auwera P., Klasterky J.: In vitro study of the combination of rifampin with oxacillin against *Staphylococcus aureus*, *Rev. Infect. Dis.* 1983; 5, suppl. 3: S509–S514.
  262. Forrest GN., Tamura K.: Rifampin combination therapy for nonmycobacterial infections, *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 14–34.
  263. Levine DP., Fromm BS., Reddy BR.: Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant endocarditis, *Ann Intern Med* 1991; 115: 674–80.
  264. Riedel DJ., Weekes E., Forrest GN.: Addition of rifampin to standard therapy for treatment of native valve infective endocarditis, *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52: 2463–7.
  265. Karchmer AW., Archer GL., Dismukes WE.: Rifampin treatment of prosthetic valve endocarditis due to *Staphylococcus epidermidis*, *Rev. Infect. Dis.* 1983; 5,suppl. 3: 543–548.
  266. Zimmerli W., Zimmerli W., Widmer AF., Blatter M., i wsp.: Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group, *JAMA* 1998; 279: 1537–41.
  267. Barberán J., Aguilar L., Carroquino G. , i wsp.: Conservative treatment of staphylococcal prosthetic joint infections in elderly patients, *Am. J. Med.* 2006; 119: 993.e7–993.e10.
  268. Norden CW., Fierer J., Bryant RE.: Chronic staphylococcal osteomyelitis: treatment with regimens containing rifampin, *Rev. Infect. Dis.* 1983; 5 suppl. 3: S495–S501.
  269. Ribes S., Taberner F., Domenech A., i wsp.: Evaluation of ceftriaxone, vancomycin and rifampicin alone and combined in an experimental model of meningitis caused by highly cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* ATCC 51916, *J. Antimicrob. Chemother.* 2005; 56: 979–82.
  270. Petrosillo N., Chinello P., Proietti MF., i wsp.: Combined colistin and rifampicin therapy for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: clinical outcome and adverse events, *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 682–3.
  271. Motaouakkil S., Charra B., Hachimi A., i wsp.: Colistin and rifampicin in the treatment of nosocomial infections from multiresistant *Acinetobacter baumannii*, *J Infect* 2006; 53: 274–8.
  272. Zuravleff JJ., Yu VL., Yee RB.: Ticarcillin-tobramycin-rifampin: in vitro synergy of the triple combination against *Pseudomonas aeruginosa*, *J Lab Clin Med* 1983; 101: 896–902.
  273. Korvick JA., Peacock JE Jr., Muder RR., i wsp.: Addition of rifampin to combination antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: prospective trial using the Zelen protocol, *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 620–5.
  274. Grau S., Antonio JM., Ribes I., i wsp.: Impact of rifampicin addition to clarithromycin in *Legionella pneumophila* pneumonia, *Int. J. Antimicrob. Agents* 2006; 28: 249–252.
  275. Blázquez Garrido RM., Espinosa Parra FJ., Alemany Francés L. i wsp.: Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires disease: levofloxacin versus macrolides, *Clin Infect Dis* 2005; 40: 800–6.
  276. Hill DR., Ericsson CD., Pearson RD., i wsp.: The Practice of Travel Medicine: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1499–1539.
-

- 
277. Johnson S., Schriever C., Galang M., i wsp.: Interruption of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin, *Clin Infect Dis* 2007; 44: 846–8.
278. Garey KW., Jiang ZD., Bellard A., i wsp.: Rifaximin in treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea: an uncontrolled pilot study, *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 91–3.
279. Mas A., Rodés J., Sunyer L., i wsp.: Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial, *J Hepatol* 2003; 38: 51–8.
280. W, Williams R., James OF., Warnes TW., i wsp.: Evaluation of the efficacy and safety of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy: a double-blind, randomized, dose-finding multi-centre study, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 203.
281. Cunha B.: New use of older antibiotics: nitrofurantoin, amikacin, colistin, polymyxin B doxycycline, minocycline, *Med Clin North Am* 2006; 90: 1089–1107.
282. IDSA Guidelines for Antimicrobial Treatment of Uncomplicated Acute Bacterial Cystitis and Acute Pyelonephritis in Women, *Clin Infect Dis* 1999, 29: 745–58.
283. Lai KK.: Treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections, *Arch Intern Med* 1996; 156: 2579–84.
284. Nicolle LE., Bradley S., Colgan R., i wsp.: Infectious Diseases Society of America Guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults, *Clin Infect Dis* 2005; 40: 643–54.
285. Brumfitt W., Hamilton-Miller JM.: Efficacy and safety profile of long-term nitrofurantoin in urinary infections: 18 years' experience, *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 363–371.
286. Williams GJ., Wei L., Lee A., i wsp.: Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3, Art. No.: CD001534. DOI:10.1002/14651858.CD001534.pub2.
287. Trimethoprim Study Group, Comparison of trimethoprim at three dosage levels with co-trimoxazole in the treatment of acute symptomatic urinary tract infection in general practice, *J Antimicrob Chemother* 1981; 7: 179.
288. Nicolle LE., Louie TJ., Dubois J., i wsp.: Treatment of complicated urinary tract infections with lomefloxacin compared with that with trimethoprim-sulfamethoxazole, *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38: 1368–73.
289. Gafter-Gvili A., Fraser A., Paul M., i wsp.: Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4, Art. No.: CD004386. DOI: 10.1002/14651858.CD004386.pub2.
290. Safdar A., Rolston KV.: *Stenotrophomonas maltophilia*: changing spectrum of a serious bacterial pathogen in patients with cancer, *Clin Infect Dis* 2007; 45:1602.
291. Vartivarian S., Anaissie E., Bodey G., i wsp.: A changing pattern of susceptibility of *Xanthomonas maltophilia* to antimicrobial agents: implications for therapy, *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 624–627.
292. Levison M.E.: Anaerobic pleuropulmonary infection, *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 187.
293. Kastenbauer S.: Brain abscess, w: W.M. Scheld, R.J. Whitley, C.M. Marra (red.), *Infections of the Central Nervous System*, 3 wyd., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004, 479–507.
294. Vakil N, Vaira D.: Sequential therapy for *Helicobacter pylori* time to consider making the switch?, *JAMA* 2008, 300: 1346–7.
295. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* Infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA), *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2010; 31: 431–455.
296. Paul JC., Pieper BA.: Topical metronidazole for the treatment of wound odor: a review of the literature, *Ostomy Wound Manage* 2008; 54: 18–27.
297. Christensen B.: Which antibiotics are appropriate for treating bacteriuria in pregnancy? *J Antimicrob Chemother* 2000; 46(suppl S1):29-34
298. Le J., Briggs G.C., McKeown A., i wsp.: Urinary tract infections in during pregnancy, *Ann Pharmacother* 2004;38:1692-701.
-



ISBN 978-83-932196-0-5