

Optymalizacja antybiotykoterapii w ciąży – implikacje kliniczne

Optimization of antibiotic therapy in pregnancy – clinical implications

Szałek Edyta¹, Tomczak Hanna², Seremak-Mrozikiewicz Agnieszka^{3,4},
Bartkowiak-Wieczorek Joanna⁵, Grześkowiak Edmund¹

¹ Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, UM Poznań, Polska

² Centralne Laboratorium Mikrobiologiczne Pracownia Bakteriologii SK im. H. Święcickiego UM Poznań, Polska

³ Klinika Perinatologii i Chorób Kobietych, UM Poznań, Polska

⁴ Pracownia Biologii Molekularnej Kliniki Perinatologii i Chorób Kobietych, UM Poznań, Polska

⁵ Pracownia Farmakogenetyki Doświadczalnej, Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji UM Poznań, Polska

Streszczenie

Podstawowym celem terapii przeciwbakteryjnej kobiety ciężarnej jest dobór odpowiedniego antybiotyku i ustalenie efektywnej dawki, przy jednoczesnym wykluczeniu ryzyka potencjalnego działania teratogennego.

Okres ciąży charakteryzuje się występowaniem szeregu zmian fizjologicznych, usposabiających do występowania zakażeń o etiologii bakteryjnej oraz wpływających na odmienną farmakokinetykę stosowanych leków. Ustalenie efektywnej dawki antybiotyku powinno uwzględniać zmiany w farmakokinetyce leków u kobiet ciężarnych obejmujące przede wszystkim etap dystrybucji (wzrost objętości płynów ustrojowych, rzutu serca, spadek stężenia albumin), metabolizmu (indukcja enzymów wątrobowych: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, UGT1A4, UGT2B7, inhibicja CYP1A2, CYP2C19) i wydalania (wzrost przesączania kłębuszkowego).

Wyniki nielicznych badań farmakokinetycznych przeprowadzonych u ciężarnych wskazują na potrzebę zwiększenia dawki lub skrócenia przedziałów dawkowania dla niektórych antybiotyków (np. penicylina V, ampicylina, piperacylina, imipenem, klindamycyna). Celem pracy było podsumowanie aktualnej wiedzy dotyczącej farmakokinetyki antybiotyków w okresie ciąży.

Słowa kluczowe: **cięża / farmakokinetyka / antybiotykoterapia /**

Adres do korespondencji:

Edyta Szalek
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
Polska, 61-861 Poznań, ul. Św. Marii Magdaleny
tel./fax: +48 61 6687853
e-mail: szalekedyta@wp.pl

Otrzymano: 03.01.2011
Zaakceptowano do druku: 14.05.2012

Abstract

The aim of the antibacterial therapy during pregnancy is to select a proper antibiotic and determine its effective dose, at the same time excluding the risk of potential teratogenic effect. Pregnancy is characterized by many physiological, disease-predisposing changes, particularly of bacterial etiology, that have an influence on different pharmacokinetic of drugs. When determining an effective dose of an antibiotic, one should take into account changes in the pharmacokinetics (PK) of drugs in pregnant women, involving mainly the phase of distribution (increased volume of body fluids, cardiac output, reduced concentration of albumins), metabolism (induction of hepatic enzymes: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, UGT1A4, UGT2B7, inhibition of CYP1A2, CYP2C19), and excretion (increased glomerular filtration rate). Results of few pharmacokinetic studies on pregnant patients point to the need of increasing the dose or reducing dosage intervals for some antibiotics (e.g. penicillin V, ampicillin, piperacillin, imipenem, clindamycin). The aim of this study was to summarize current knowledge regarding the PK of antibiotics during pregnancy.

Key words: **pregnancy / pharmacokinetics / antibiotics /**

Wstęp

Antybiotyki należą do leków najczęściej przepisywanych w okresie ciąży i porodu [1]. Według statystyk dotyczących przyjmowania różnego rodzaju środków farmakologicznych przez ciężarne, w Stanach Zjednoczonych aż 64% kobiet w ciąży przyjmuje różnego rodzaju leki (z wyłączeniem witamin i składników mineralnych), z czego 5% dotyczy spożycia leków zaliczanych przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA - *Food and Drug Administration*) do kategorii X [2]. Odsetek ten jest jeszcze wyższy we Francji, gdzie wykazuje się aż 75% kobiet ciężarnych przyjmujących środki farmakologiczne [3]. Stosowanie farmakoterapii w okresie ciąży wynika m.in. z konieczności kontynuacji leczenia chorób występujących przed ciążą, związanych bezpośrednio z przebiegiem ciąży (np. cukrzyca ciążowa, stan przedrzucawkowy), potrzeby opóźnienia porodu przedwczesnego oraz zapobiegania wystąpienia zakażeń w ciąży i porodu [4, 5, 6].

Zmiany farmakokinetyczne i farmakodynamiczne pojawiające się podczas ciąży mogą wpływać na efektywność leków oraz powodować ich możliwy efekt toksyczny i teratogeny [1]. Bezpieczeństwo stosowania większości leków w okresie ciąży nie zostało ustalone, zwłaszcza w kontekście ich potencjalnego działania teratogennego. Wynika to między innymi z faktu, że dotychczas przeprowadzono bardzo niewiele kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania farmakoterapii w okresie ciąży [7]. Bezpieczna terapia antybakteryjna kobiety ciężarnej opiera się w pierwszej kolejności na wyborze właściwego leku, a następnie na ustaleniu właściwej jego dawki. Niniejsza praca stanowi próbę podsumowania aktualnego stanu wiedzy z zakresu optymalizacji dawkowania antybiotyków w okresie ciąży.

Farmakokinetyka leków podczas ciąży

Okres ciąży charakteryzuje się występowaniem szeregu zmian fizjologicznych w zakresie objętości płynów ustrojowych, inhibicji lub indukcji poszczególnych enzymów wątrobowych oraz przepływu krwi przez nerki, wpływających bezpośrednio na farmakokinetykę leków podawanych w okresie ciąży (Tabela I).

Wykorzystanie wiedzy z zakresu farmakokinetyki klinicznej pozwala przewidzieć nie tylko stężenie leku we krwi u danego pacjenta, ale także skuteczność prowadzonej terapii [17, 18].

Różnice w parametrach farmakokinetycznych (PK) leków determinowane są między innymi właściwościami fizykochemicznymi substancji. Zmiany w zakresie wchłaniania, dystrybucji i eliminacji leków w okresie ciąży podsumowano w Tabeli II.

Tabela I. Zmiany u kobiet ciężarnych na etapie wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania leków [8-16].

Proces	Zmiany fizjologiczne u kobiet w ciąży
Wchłanianie	<ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie motoryki przewodu pokarmowego • wydłużenie czasu opróżniania żołądka i jelit o ok. 30-50% • zmniejszenie napięcia zwieracza przełykowego • zmniejszenie sekrecji kwaśnego soku żołądkowego i wzrost pH w żołądku • nudności, wymioty
Dystrybucja	<ul style="list-style-type: none"> • przyrost objętości krwi (35-40%) i osocza (40-50%); zwiększenie objętości płynów organizmu (nawet do 8 L) • zwiększenie rzutu serca • zmniejszenie stężenia albumin (ok. 20%) • wypieranie leków z połączeń z białkami przez m.in. hormony łożyskowe • przyrost tkanki tłuszczowej • nasilenie procesów lipolizy i powstawanie wolnych kwasów tłuszczowych wypierających leki z połączeń z białkami
Metabolizm	<ul style="list-style-type: none"> • indukcja enzymów CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, UGT1A4, UGT2B7 • inhibicja enzymów CYP1A2, CYP2C19 • zaburzenia procesów detoksykacyjnych II fazy, zwłaszcza sprzęgania z kwasem glukuronowym i siarkowym
Wydalenie	<ul style="list-style-type: none"> • wzrost nerkowego przepływu osocza (60-80%) podczas I i II trymestru ciąży (z pewnym osłabieniem w III trymestrze) • wzrost przesączania kłębuszkowego (40-65%)

Czynnikami wpływającymi na losy leku, w znacznym stopniu decydującymi o przechodzeniu leków przez barierę łożyskową, kumulacji w organizmie płodu i ostatecznie determinującymi stężenie leku we krwi matki, są: hydrofilność/lipofilność, kwasowość/zasadowość i stopień wiązania z albuminami krwi. Spośród parametrów farmakokinetycznych najistotniejsze znaczenie mają biologiczny okres półtrwania ($t_{0,5}$), objętość dystrybucji (V_d) oraz klirens leku (Cl). Biologiczny okres półtrwania $t_{0,5}$ oznacza czas, po którym stężenie leku we krwi zmniejszy się o połowę w stosunku do stężenia wyjściowego, po zakończeniu faz wchłaniania i dystrybucji. Parametr ten pozwala m.in. na precyzyjne określenie dawkowania leku oraz szybkości jego eliminacji [19].

Objętość dystrybucji V_d wskazuje na rozmieszczenie leku w poszczególnych kompartmentach organizmu [20], natomiast określenie klirensu leku Cl stanowi alternatywną metodę oceny szybkości eliminacji leku z organizmu (niezależną od modelu farmakokinetycznego). Zmiany powyższych parametrów w okresie ciąży wpływają na stężenia leków i w efekcie na stopień ekspozycji organizmu matki i płodu na jego działanie (Tabela III).

Do antybiotyków bezpiecznych we wszystkich etapach ciąży zalicza się penicyliny, cefalosporyny oraz erytromycynę [39]. Lekami z wyboru u kobiet ciężarnych są cefalosporyny II lub III generacji, bądź półsyntetyczna penicylina z inhibitorem beta-laktamaz. Lekami przeciwbakteryjnymi przeciwwskazanymi ze względu na możliwość toksycznego działania w ciąży są: aminoglikozydy, fluorochinolony, tetracykliny, a w I i III trymestrze ko-trimoksazol i nitrofurantoina [40]. Organizacja FDA sklasyfikowała leki pod względem bezpieczeństwa ich stosowania podczas ciąży, z podziałem na kategorie A, B, C, D i X [41]. Szczegółowy opis kategorii został zaprezentowany w Tabeli IV.

Również w zakresie antybiotykoterapii u ciężarnych wykorzystuje się wiedzę z zakresu farmakokinetyki. Do antybiotyków hydrofilnych zalicza się: beta-laktamy (penicyliny, cefalosporyny, karbapenemy, monobaktamy), glikopeptydy i aminoglikozydy. Antybiotyki te charakteryzują się ograniczoną objętością dystrybucji i eliminacją drogą nerkową w niezmienionej postaci, natomiast farmakodynamicznie – utrudnionym przechodzeniem przez błony plazmatyczne i brakiem aktywności w zakażeniach wewnątrzkomórkowych. Antybiotyki lipofilne (fluorochinolony, makrolidy, tetracykliny, chloramfenikol, rifampicyna) mają natomiast dużą objętość dystrybucji, podlegają metabolizmowi oraz łatwo dyfundują przez błony plazmatyczne i bariery anatomiczne, przez co wykazują dużą skuteczność przeciwko patogenom wewnątrzkomórkowym [18].

W badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych wykazano, iż 2,4% kobiet w ciąży otrzymywała leki z kategorii A, 50% – leki z kategorii B, 37,8% – leki z kategorii C, 4,8% – z kategorii D i 4,6% – z kategorii X [2]. Ze względu na wykluczenie kobiet ciężarnych z badań klinicznych dysponujemy nadal ograniczoną wiedzą dotyczącą farmakokinetyki i dawkowania leków przeciwbakteryjnych w okresie prenatalnym [42], a wyniki eksperymentów przeprowadzonych na zwierzętach ciężarnych nie mogą być bezkrytycznie ekstrapolowane na ludzi, czego przykładem może być tragedia talidomidowa [8]. Stąd decyzja dotycząca zastosowania antybiotykoterapii u kobiet w ciąży powinna opierać się na rozważeniu korzyści terapeutycznych uwzględniających ewentualne ryzyko teratogenności i rozwoju infekcji dla matki i dziecka. Innym częstym problemem antybiotykoterapii jest podawanie leków w zbyt małych dawkach generujących stężenia subterapeutyczne i ryzyko oporności patogenów [38]. W związku z powyższym ustalenie efektywnej dawki leku przeciwbakteryjnego w okresie ciąży jest szczególnie istotne.

Charakterystyka wybranych grup leków o działaniu przeciwbakteryjnym

Penicyliny

Penicyliny ze względu na niewielką toksyczność narządową są najczęściej stosowaną grupą leków przeciwbakteryjnych w okresie ciąży. Dzięki dobrej penetracji przez barierę łożyskową penicyliny osiągają we krwi płodu około 50% najwyższego stężenia obserwowanego we krwi matki [43, 44].

Tabela II. Parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne (PK/PD) poszczególnych grup chemioterapeutyków [18].

Chemioterapeutyk	Parametry PK/PD
<ul style="list-style-type: none"> Aminoglikozydy Fluorochinolony Metronidazol 	C_{max}^*/MIC^{**}
<ul style="list-style-type: none"> Fluorochinolony Azytromycyna Tetracykliny Glikopeptydy 	$[AUC_{24}^{***}/MIC]^{****}$
<ul style="list-style-type: none"> Penicyliny Cefalosporyny Aztreonam Karbapenemy Linezolid Erytromycyna Klarytromycyna Klindamycyna 	$T > MIC^{*****}$

* C_{max} – stężenie maksymalne leku we krwi,

** MIC – Minimum Inhibitory Concentration – minimalne stężenie hamujące,

C_{max}/MIC – stosunek stężenia maksymalnego leku we krwi do MIC,

*** AUC_{24} (Area Under the Curve) – pole pod krzywą zależności zmian stężenia leku we krwi od czasu w ciągu 24 godzin,

**** AUC_{24}/MIC – stosunek pola pod krzywą zależności zmian stężenia leku we krwi w ciągu 24 godzin do MIC,

***** $T > MIC$ (%) – czas, w którym stężenie leku we krwi pozostaje powyżej MIC.

Całkowite przechodzenie do krwi płodu wykazują: ampicylina oraz metycylina, natomiast ograniczone: azlocylina, dikloksacylina, piperacylina i sulbenicylina [44].

Skuteczność przeciwbakteryjna penicylin jest determinowana czasem utrzymywania się stężenia leku powyżej wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC – minimal inhibitory concentration). Dla antybiotyków „czasowo – zależnych” (Tabela II), czas utrzymywania się efektywnego stężenia powyżej MIC ($T > MIC$) powinien stanowić dla drobnoustrojów Gram-dodatnich: 30-40%, a dla Gram-ujemnych: minimum 60-70% okresu pomiędzy dawkami. Maksymalny efekt bakteriobójczy tych antybiotyków wykazano dla czasu wynoszącego blisko 100% i taki $T > MIC$ zaleca się u chorych w ciężkim stanie ogólnym. Poprawę skuteczności leczenia antybiotykami „czasowo-zależnymi” uzyskuje się zwiększając ich stężenie 4-5 razy powyżej MIC. Dalszy wzrost stężenia nie daje żadnych korzyści. Terapia antybiotykami o charakterystyce działania zależnej od czasu polega zatem na zwiększeniu częstości dawkowania (3-6 razy/24h), a jeśli to możliwe (choćby ze względu na stabilność leku) podawanie antybiotyku we wlewie ciągłym [45, 46].

W badaniu porównawczym Heikkilä i wsp., którego celem była ocena rutynowo stosowanego schematu dawkowania penicyliny V wykazano, iż u kobiet ciężarnych w porównaniu do kobiet nieciężarnych, lek wykazuje nasiloną eliminację i istotną zmianę parametrów farmakokinetycznych (redukcja AUC , $t_{0,5}$, wzrost klirensu nerkowego i osoczowego leku) [21]. Autorzy stwierdzają, iż obserwowane zmiany w farmakokinetyce leku powinny skłaniać do stosowania bądź wyższych dawek antybiotyku bądź skrócenia przedziałów dawkowania do 6-8h [21]. Również w przypadku piperacyliny sugeruje się ustalenie wyższych dawek dla kobiet w ciąży ze względu na istotnie większą

Tabela III. Parametry farmakokinetyczne (PK) wybranych leków przeciwbakteryjnych w okresie ciąży oraz sugerowana dawka.

Lek	Charakterystyka pacjentek	Dawka	Parametry PK	Sugerowana dawka u kobiet w ciąży	Piśmiennictwo
antybiotyki beta-laktamowe					
penicylina V	19±7 tc. (n=6) 35±2 tc. (n=6)	p.o. 1x10(6)IU	↓AUC, ↑Cl, ↓t _{0,5}	↑ dawki lub skrócenie przedziału dawkowania (6-8h)	[18]
ampicylina	III trym. (n=22)	i.v. 1g	↓AUC, ↑Cl, ↓t _{0,5}	↑ dawki lub skrócenie przedziału dawkowania	[19, 20]
amoksycylina	III trym. (n=17)	i.v. 2g (30min infuzja)	↔	↔	[21]
piperacylina	n=8	i.v. 4g	↑Cl, ↑V _d , ↓C	↑	[22]
azlocylina	III trym.	i.v. 4g	↔	↔	[23-25]
ceftriakson	n=18	i.v. 2g	↑t _{0,5} , ↓Cl, ↓K _{el} , ↑C _{max}	↔ ↔	[26] [27]
cefazolina	n=18	i.v. 2g		±	[26]
cefazyryna	22,8±1,6 tc. (n=20)	p.o. 500mg/12h (trzy dawki)	↓AUC, ↑V _d , ↑t _{0,5} , ↓C _{max}	skrócenie przedziału dawkowania (np. 500 mg/6h zamiast 1000mg/12h)	[28]
imipenem	8,6±1,5 tc. (n=7) 38,7±1,4 tc. (n=7)	i.v. 500mg (infuzja 20 min)	↓C, ↑V _d , ↑Cl	↑	[29]
Aminoglikozydy					
gentamycyna	n=18	i.v. 4mg/kg (2-3min infuzja)	↓t _{0,5} , ↑C _{max}		[26]
tobramycyna	20-28 tc. (n=9) ≥28 tc. (n=9)	i.v. 2,5mg/kg m.c.	↑t _{0,5} , ↑MRT, ↔V _d	jednorazowa dawka dobowa	[30, 31]
Makrolidy					
azytromycyna	19-27 tc. (n=29)	p.o. 2g/24h (dwie dawki)	↔AUC, ↔t _{0,5}	↔	[32]
Linkozamidy					
klindamycyna	34-42,3 tc. (n=7)	i.v. 600mg/6h (20- min infuzja) i.v. 900mg/8h (30- min infuzja)	↓Cl,	↑	[33]
Sulfonamidy					
sulfadoksyna	20-28 tc. (n=30)	p.o. 1500mg	↓AUC, ↓C, ↑V _d , ↑Cl, ↓t _{0,5}	↑	[34]

t_{0,5} – biologiczny okres półtrwania; Cl – klirens; C_{max} – stężenie maksymalne; AUC – pole powierzchni pod krzywą c=f(t); V_d – objętość dystrybucji; K_{el} – stała szybkości eliminacji; MRT – średni czas przebywania leku w organizmie; ↑ zwiększenie dawki, ↔ dawkowanie bez zmian

objętość dystrybucji i klirens antybiotyku w porównaniu z kobietami nieciążnymi [47]. Dla dawki 4,0g/24h oznaczone stężenie maksymalne piperacyliny u kobiet w ciąży wynosiło 87,5mg/L, natomiast u kobiet niebędących w ciąży 172,2mg/L [47].

Piperacylina jest szeroko stosowanym antybiotykiem, szczególnie w połączeniu z tazobaktamem (inhibitorem beta-laktamaz), a najważniejsze wskazania do jej stosowania obejmują ciężkie zakażenia bakteriami Gram-ujemnymi m.in. *Pseudomonas aeruginosa*. Dla innej ureidopenicyliny tj. azlocyliny podawanej w dawce iv 4 g/24h, nie wykazano zmian w farmakokinetyce leku w okresie ciąży [26, 27, 28]. Zmiany w PK leków w okresie ciąży mogą zachodzić różnokierunkowo w zależności od trymestru. Według Mullera i wsp. zmiany dawki nie wymaga również najczęściej stosowana aminopenicylina, tj. amoksycylina, zarówno w okresie ciąży, jak i w czasie porodu, ponieważ zmiany w PK leku nie są istotne statystycznie [24, 48].

Amoksycylina ze względu na dobre wchłanianie z przewodu pokarmowego i większą aktywność przeciwbakteryjną w porównaniu do ampicyliny jest najczęściej stosowaną aminopenicyliną [49]. W badaniach farmakokinetycznych dotyczących ampicyliny wykazano, iż ciąża wpływa na skrócenie biologicznego okresu półtrwania, zwiększenie klirensu leku i redukcję pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC – *area under the curve*), dlatego sugeruje się zwiększenie jej dawki bądź skrócenie przedziałów dawkowania [22, 23].

Cefalosporyny

Cefalosporyny są uważane za antybiotyki bezpieczne w ciąży [3]. Popović i wsp. [29] podkreślają różnokierunkowy wpływ ciąży na losy niektórych analizowanych antybiotyków, tj. ceftriaksonu, cefazolin. Ceftriakson (CTX) należy do trzeciej generacji cefalosporyn i wykazuje dobrą skuteczność

wobec *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* metycylinowrażliwy (MSSA), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria spp.*, *Enterobacteriaceae* [50].

Wskazania do pozajelitowego stosowania ceftriaksonu są bardzo szerokie i obejmują m.in. zakażenia dolnych dróg oddechowych, układu moczowo-płciowego, posocznice, zakażenia jamy brzusznej, zakażenia skóry i tkanek miękkich, kości i stawów. Ceftriakson dzięki dłuższemu $t_{0,5}$, może być stosowany raz na dobę, co niewątpliwie zwiększa komfort i skuteczność terapii [30]. Biologiczny okres półtrwania ceftriaksonu ulega istotnemu wydłużeniu u kobiet w ciąży (7,34h) w porównaniu do kobiet niebędących w ciąży (4,0h), co oznacza wolniejszą jego eliminację u ciężarnych potwierdzoną konsekwentnie mniejszym klirensiem leku (24,42 v. 48,24 L/h) oraz zredukowaną stałą szybkości eliminacji leku K_{el} (0,11 vs 0,18h⁻¹). Efektem tych zmian jest wzrost stężeń antybiotyku we krwi oznaczanych bezpośrednio po zabiegu cesarskiego cięcia (22,75 vs 12,03mg/L) oraz po 6h od podania leku (13,24 vs 5,70mg/L) [29].

W przypadku ceftriaksonu zwiększanie dawki u kobiet w ciąży mogłoby skutkować wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych. Należy pamiętać, że prawie połowa podanej dawki CTX wydalą się z żółcią, co oznacza możliwość występowania wysokiego stężenia niewchłanianego antybiotyku w jelitach i w konsekwencji ryzyko namnażania *Clostridium difficile*. Lek ten wiąże się w dużym stopniu z albuminami krwi, a proces ten ma charakter wysycalny i nieliniowy [29], w związku z tym, zwiększanie jego dawki nie powoduje proporcjonalnego wzrostu stężenia. W sytuacjach wątpliwych zalecane jest monitorowanie stężenia wolnej frakcji leku we krwi. Przy uwzględnieniu, że CTX należy do grupy antybiotyków wykazujących efekt zależny od czasu utrzymywania się stężeń powyżej MIC [31], najistotniejsze w terapii CTX przy jednorazowej dawce 2g było uzyskanie u analizowanych pacjentek stężeń powyżej MIC dla wrażliwych patogenów w dwóch analizowanych punktach czasowych. W swojej pracy Bourget i wsp. również sugerują, iż dawka CTX 2g/24h jest odpowiednia dla kobiet ciężarnych (III trymestr) i nie wymaga dalszej modyfikacji [26].

Lekiem, w stosunku do którego nie wykazano istotnych zmian w farmakokinetyce u kobiet w ciąży jest cefazolina, stosowana okołooperacyjnie w profilaktyce zakażeń 30-60 minut przed cięciem cesarskim lub chirurgicznym zabiegiem ginekologicznym w dawce 2g [29], przy uwzględnieniu ograniczonego spektrum działania głównie w stosunku do bakterii Gram-dodatnich (aktywność wobec bakterii Gram-ujemnych zbliżona do ampicyliny). Cefazolina jest antybiotykiem działającym przeciwko gronkowcom, *Streptococcus pneumoniae* wrażliwych na penicylinę oraz wobec pałeczek Gram-ujemnych – *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* [42]. Nie jest to cefalosporyna zalecana w ciężkich zakażeniach, niemniej stanowi dobrą alternatywę terapeutyczną względem klindamycyny i erytromycyny do stosowania w profilaktyce zakażeń paciorkowców grupy B [44]. Cefalosporyną II generacji, której farmakokinetykę analizowano u kobiet w ciąży jest cefatryzyna [45]. Jej niewątpliwą zaletą jest możliwość podawania doustnego, dobra biodostępność (75%), wydalanie głównie w postaci niezmienniej z moczem i dobra tolerancja. Papantoniou i wsp. wykazują, iż u kobiet ciężarnych w porównaniu do kobiet nieciężarnych lek ma mniejszą dostępność biologiczną i istotnie zmienione parametry farmakokinetyczne (redukcja AUC 31,9 vs 18,2mg/h/L,

Tabela IV. Klasyfikacja leków wg FDA [23].

Kategoria	Opis kategorii
A	Leki, które były badane u kobiet w ciąży i nie wykazały szkodliwego działania na płód.
B	Leki, z którymi wykonane eksperymenty na zwierzętach nie wykazały szkodliwego działania na płód, nie wykonano jednak badań kontrolnych u kobiet w ciąży lub leki, których szkodliwe działanie na płód zostało stwierdzone na zwierzętach, lecz nie znalazło potwierdzenia u kobiet w ciąży.
C	Badania na zwierzętach wykazały działania niepożądane leków na płód lecz brak jest odpowiednich i kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych lub leki, z którymi nie przeprowadzono wystarczających badań na zwierzętach i brak odpowiednich i kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych. Leki te można stosować tylko w przypadkach, gdy korzyść wynikająca ze stosowania ich u matki przewyższa ryzyko niepożądanego działania u płodu.
D	Odpowiednie i kontrolowane badania lub obserwacje wykazały, że leki te podawane w okresie ciąży stanowią zagrożenie dla płodu. Leki z tej kategorii można stosować u kobiet w ciąży w stanach zagrażających życiu matki i tylko w przypadkach gdy leki kategorii A, B, C nie mogą być zastosowane lub są nieskuteczne.
X	Leki o udowodnionym działaniu szkodliwym na płód. Stosowanie tych leków jest bezwzględnie przeciwwskazane u kobiet w ciąży lub kobiet, które mogą i chcą zajść w ciążę.

stężenia maksymalnego 9,6 vs 5,3mg/L, wydłużenie biologicznego okresu półtrwania 2,5 vs 1,5h). Autorzy konkludują, iż takie zmiany w farmakokinetyce leku powinny skłaniać do skrócenia przedziałów dawkowania i stosowania schematu dawkowania 500mg/6 h zamiast 1000mg/12h [45].

Karbapenemy

Badania dotyczące stosowania antybiotyków z grupy karbapenemów są nieliczne, gdyż leki z tej grupy nie są polecane w okresie ciąży [39]. W badaniu porównawczym dotyczącym podawania imipenemu u kobiet we wczesnej (8,6±1,5 t.c.) i późnej ciąży (38,7±1,2 t.c.) oraz kobiet nieciężarnych, uzyskano dane przemawiające za koniecznością zwiększenia dawki tego antybiotyku w ciąży niezależnie od jej etapu.

Średnie wartości stężenia maksymalnego imipenemu u pacjentek ciężarnych wynosiły odpowiednio:

$$C_{wczesna\ ciąża} = 14,7\mu\text{g/mL} \text{ i } C_{późna\ ciąża} = 14,9\mu\text{g/mL},$$

natomiast u kobiet nieciężarnych $C=43,0\mu\text{g/mL}$.

Wyniki te wskazują jednoznacznie na obniżenie wartości stężenia karbapenemu u ciężarnych.

Objętość dystrybucji w zależności od etapu ciąży zmieniała się w następujący sposób:

$$V_d\text{ wczesna\ ciąża} = 0,98\text{L/kg}, V_d\text{ późna\ ciąża} = 0,59\text{L/kg}$$

(u kobiet nieciężarnych $V_d=0,33\text{L/kg}$) [46]. Imipenem jest wykorzystywany w leczeniu ciężkich zakażeń i jego użycie powinno być uzasadnione równoczesnym brakiem skuteczności stosowania innych leków przeciwbakteryjnych.

Wykorzystanie terapeutyczne meropenemu powinno być uzasadnione wynikiem przeprowadzonego badania mikrobiologicznego. Meropenem stosowano u kobiet w ciąży w dawkach 1-2g/24h wykazując przede wszystkim jego bardzo wysoką skuteczność i bezpieczeństwo [47] co może stanowić dobrą alternatywę dla terapii skojarzonej z gentamycyną i klindamycyną [48]. Meropenem wg FDA należy do leków z kategorii B. Autorzy pracy sugerują jednak, że w wyniku fizjologicznych zmian w organizmie ciężarnej, stężenie hydrofilnego karbapenemu może być obniżone, co uzasadnia podawanie większej jego dawki. Uwzględniając stabilność meropenemu w temperaturze pokojowej (<4h) oraz efekt działania przeciwbakteryjnego polegający na powolnym, ciągłym działaniu bakteriobójczym na drobnoustroje w czasie, gdy jego stężenie utrzymuje się powyżej MIC ($T > MIC$) [49], postuluje się zmianę dotychczasowego dawkowania na wydłużoną podaż w postaci 3-godz. dożylnych wlewów [50].

Aminoglikozydy

Ze względu na działanie nefro- i ototoksyczne, stosowanie antybiotyków aminoglikozydowych jest przeciwwskazane w ciąży, szczególnie w okresie rozwoju embrionalnego [39]. Antybiotyki z tej grupy u ciężarnych są stosowane w przebiegu ciężkich zakażeń, jako leki ostatniego rzutu. Na podstawie badań obserwacyjnych wykazano efektywniejszą eliminację gentamycyny u kobiet w ciąży, co skutkowało m.in. na skróceniu $t_{0,5}$ (1,7 vs 2,33h), niemniej maksymalne stężenia tego antybiotyku oznaczane bezpośrednio po zabiegu cesarskiego cięcia były zdecydowanie wyższe u tych kobiet w porównaniu z kobietami nieciążarnymi (25,82 vs 15,72mg/L). Szybko zachodzący proces wydalania leku powodował jednak, że po 6h od momentu podania antybiotyku stężenia w obu porównywanych grupach były niemal identyczne (3,44 vs 3,42mg/L) [41].

Antybiotyki aminoglikozydowe wykazują efekt działania zależny od stężenia maksymalnego [51, 52, 53], stąd uzyskanie wyższych wartości C_{max}/MIC dla gentamycyny zwiększa skuteczność terapii tym lekiem. Większość aminoglikozydów wykazuje silny efekt poantybiotyczny (PAE – *postantibiotic effect*) [51, 52], tak więc wartość stężenia minimalnego – C_{min} (stężenie mierzone tuż przed podaniem kolejnej dawki) może osiągać wartości poniżej MIC [56]. Wielkość C_{min} wpływa na działania niepożądane aminoglikozydów, dlatego podaż aminoglikozydów w pojedynczej zwiększonej dawce dobowej wiąże się z mniejszą toksycznością niż stosowanie w mniejszych dawkach kilka razy dziennie [57, 58]. Zmiany farmakokinetyki gentamycyny u kobiet w ciąży nie wskazują jednoznacznie na konieczność zwiększania dawki, a jedynie na rozważenie możliwości skrócenia przedziału dawkowania do 12h ze względu na szybszą eliminację. Dobrą alternatywą terapeutyczną względem gentamycyny jest tobramycyna, która wykazuje lepszy profil bezpieczeństwa [59].

Antybiotyki aminoglikozydowe nadal wykorzystywane są z powodzeniem w leczeniu infekcji powodowanych przez *Staphylococcus spp.*, pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae*, *Listeria monocytogenes*, oraz *Pseudomonas aeruginosa* [29]. Bourget i wsp. wykazali, iż tobramycyna stosowana w jednorazowej dawce dobowej u kobiet w ciąży w II i III trymestrze jest dłużej eliminowana (wydłużenie $t_{0,5}$ oraz MRT), chociaż nie stwierdzono zmian w objętości dystrybucji tego leku. Ten schemat dawkowania tobramycyny jest przez autorów polecany w leczeniu ciężkich infekcji u kobiet ciężarnych bez neutropenii [29, 30].

Makrolidy

Zaletą stosowania makrolidów jest możliwość ich podania zarówno w postaci dożylnej, jak i doustnej oraz relatywnie wygodne dla pacjentów dawkowanie tj. 1-2 razy na dobę.

Antybiotyki makrolidowe działają przede wszystkim na bakterie Gram-dodatnie, w mniejszym stopniu na Gram-ujemne, ale ze względu na ich dobrą wewnątrzkomórkową penetrację wykazują aktywność również wobec bakterii atypowych (*Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*, *Legionella spp.*, *Ureaplasma spp.*) [38, 60, 61]. Makrolidy wykazują dodatkowo działanie przeciwzapalne i immunomodulujące [62, 63].

Na szczególną uwagę zasługuje azytromycyna, która w porównaniu do erytromycyny i klarytromycyny posiada korzystniejsze parametry farmakokinetyczne oraz osiąga wyjątkowo wysokie stężenia wewnątrzkomórkowe [12, 61].

Ponadto azytromycyna nie powoduje tak licznych interakcji międzylekowych jak erytromycyna czy klarytromycyna, które zaburzając czynność układu enzymów cytochromu P-450 w wątrobie, prowadzić mogą do zwiększenia stężenia m.in. karbamazepiny, warfaryny, teofiliny i cyklosporyny [64].

Salman i wsp. analizowali farmakokinetykę azytromycyny u kobiet ciężarnych ze względu na jej działanie wobec *Plasmodium falciparum* i *Plasmodium vivax*. Malaria w okresie ciąży występuje stosunkowo rzadko, aczkolwiek stwarza zagrożenie zarówno dla kobiety, jak i dziecka. Dobra tolerancja azytromycyny przez ciężarne, możliwość jej wykorzystania w leczeniu skojarzonym z sulfadoksyną i pirymetaminą oraz brak konieczności dostosowywania dawki potwierdza jej przydatność terapeutyczną. Średnie wartości AUC azytromycyny u pacjentek ciężarnych i nieciążarnych były porównywalne i wynosiły odpowiednio 28,7 i 31,8mg/h/mL, natomiast wartości biologicznego okresu półtrwania wynosiły odpowiednio 78 i 77h [65, 66].

Spostrzeżenia wynikające z tego badania mogą być bezpośrednio wykorzystane w zapobieganiu toksoplazmozie wrodzonej, gdzie makrolidy są szeroko wykorzystywane. Karunajeewa i wsp. badali farmakokinetykę sulfadoksyny wykorzystywanej w leczeniu malarii, wykazując istotnie zredukowane stężenia AUC sulfonamidu we krwi ciężarnych pacjentek (22,315 vs 33,284mg/h/L).

Linkozamidy

Zastosowanie klindamycyny w leczeniu infekcji u kobiet w ciąży powinno być ograniczone jedynie do przypadków wykazanej nadwrażliwości pacjentek na penicyliny [66].

Antybiotyk ten wykazuje działanie bakteriostatyczne, nie przechodzi do płynu mózgowo-rdzeniowego i charakteryzuje się dużym stopniem wiązania z białkami krwi. Wykazano, że preparat do podania dożylnego zawiera dodatek alkoholu benzylowego, który łatwo przechodzi przez łożysko. Substancja ta może zwiększać ryzyko zgonu noworodków, szczególnie wcześniaków ze względu na niedojrzałość procesów metabolicznych [67].

Skuteczność przeciwbakteryjna klindamycyny jest determinowana wskaźnikiem AUC/MIC [45]. Muller i wsp. wykazali, że osiągnięcie pożądanego wartości AUC/MIC dla tego linkozamidu wymagałoby zwiększenia dawki u kobiet w ciąży (w porównaniu do zastosowanych *iv* dawek: 600mg/6h lub 900mg/8h), chociaż proces eliminacji leku wydaje się wolniejszy w tej grupie chorych ($Cl = 10,0$ vs $19,8-26,4$ L/h) [66-71].

Podsumowanie

Decyzja dotycząca zastosowania farmakoterapii podczas ciąży powinna uwzględniać nie tylko jej wpływ na organizm matki lecz również ewentualne konsekwencje dla płodu. Bardzo istotnym aspektem w prowadzeniu skutecznej terapii matki jest uwzględnienie zmienionej farmakokinetyki podawanych leków, bowiem może zachodzić konieczność modyfikacji wielkości dawek, jak i częstości ich podawania. Konieczność stosowania antybiotyków w okresie ciąży wymaga, poza zaleceniem wykonania badania mikrobiologicznego, znajomości właściwości farmakokinetyczno-farmakodynamicznych stosowanych leków ze względu na ryzyko szybkiego wzrostu oporności patogenów.

Obawa przed toksycznym i teratogennym działaniem leku na płód może prowadzić do stosowania zbyt niskich dawek i użyciwania w efekcie stężeń subterapeutycznych. Dostępne wyniki badań farmakokinetycznych z udziałem kobiet w ciąży sugerują potrzebę zwiększania dawki lub skrócenia przedziałów dawkowania dla wielu antybiotyków. Nieskuteczne leczenie przeciwbakteryjne kobiet w ciąży powoduje wzrost ryzyka rozwoju zakażeń i konieczność wdrożenia kolejnego leczenia, często o gorszym profilu bezpieczeństwa.

Piśmiennictwo

- Nahum G, Uhl K, Kennedy D. Antibiotic use in pregnancy and lactation. What is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol.* 2006, 107, 1120-1138.
- Andrade E, Gurwitz J, Davis R, [et al.]. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004, 191, 398-407.
- Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet.* 2000, 356, 1735-1736.
- Hincz P, Bielak A, Borowski D, [et al.]. The use of steroids in the treatment of HELLP syndrome - case report. *Ginekol Pol.* 2007, 78, 245-247.
- Kociszewska-Najman B, Oslislo A, Szymusik I, [et al.]. Intrapartum prophylaxis against group B Streptococcus infection - own experience. *Ginekol Pol.* 2010, 81, 913-917.
- Kimber-Trojnar Z, Leszczyńska-Gorzela B, Marcinia B, [et al.]. Tocolytic therapy in threatened preterm labor. *Ginekol Pol.* 2010, 81, 120-124.
- Rakusan K. Drugs in pregnancy: Implications for a cardiologist. *Exp Clin Cardiol.* 2010, 15, 100-103.
- Mcbride W. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet.* 1961, 278, 1358.
- Rayburn W, Bogenschutz M. Pharmacotherapy for pregnant women with addictions. *Am J Obstet Gynecol.* 2004, 191, 1885-1897.
- Zajček A, Giacoia G. Obstetric clinical pharmacology: coming of age. *Clin Pharmacol Ther.* 2007, 81, 481-482.
- Lincir I, Rosin-Grget K. Pharmacotherapy of the dental patient during pregnancy and lactation. *Acta Stomat Croat.* 2001, 35, 103-108.
- Szałek E, Tomczak H, Grzeszkowiak E, [i wsp.]. Bezpieczeństwo stosowania antybiotyków makrolidowych w ciąży. *Farm Pol.* 2010, 66, 9-12.
- Szałek E, Grzeszkowiak E. Bezpieczeństwo farmakoterapii w okresie ciąży. *Farm Współcz.* 2008, 1, 109-115.
- Szałek E, Tomczak H, Grzeszkowiak E. Bezpieczeństwo stosowania antybiotyków - laktamowych w ciąży. *Farm Pol.* 2009, 65, 209-213.
- Anderson G. Using pharmacokinetics to predict the effects of pregnancy and maternal-infant transfer of drugs during lactation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2006, 2, 947-960.
- Zhang H, Wu X, Wang H, [et al.]. Effect of pregnancy on cytochrome P450 3a and P-glycoprotein expression and activity in the mouse: mechanisms, tissue specificity, and time course. *Mol Pharmacol.* 2008, 74, 714-723.
- Szałek E, Tomczak H, Smuszkiewicz P, [i wsp.]. Podstawowe wskaźniki PK/PD stosowane w antybiotykoterapii. *Anest Ratow.* 2009, 3, 88-93.
- Smuszkiewicz P, Szałek E, Tomczak H, [i wsp.]. Farmakokinetyczno-farmakodynamiczne zasady stosowania antybiotyków u chorych leczonych z powodu sepsy. *Anest Intens Ter.* 2007, 39, 166-174.
- Carter L. Potential impact of drug effects, availability, pharmacokinetics, and screening on estimates of drugs implicated in cases of assault. *Drug Test Anal.* 2011, 3, 586-593.
- Morgan M, De Jong-van den Berg L, Jordan S. Drug safety in pregnancy-monitoring congenital anomalies. *J Nurs Manag.* 2011, 19, 305-310.
- Heikkilä A, Erkkola R. The need for adjustment of dosage regimen of penicillin V during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1993, 81, 919-921.
- Chamberlain A, White S, Bawdon R, [et al.]. Pharmacokinetics of ampicillin and sulbactam in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1993, 168, 667-673.
- Muller A, DeJongh J, Oostvogel P, [et al.]. Amoxicillin pharmacokinetics in pregnant women with preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2008, 198, 108-114.
- Phillipson A. Pharmacokinetics of ampicillin during pregnancy. *J Infect Dis.* 1977, 136, 370-376.
- Heikkilä A, Erkkola R. Pharmacokinetics of piperacillin during pregnancy. *J Antimicrob Chemother.* 1991, 28, 419-423.
- Voigt R, Patsch R, Schröder S, [et al.]. Pharmacokinetic studies of azlocillin in pregnancy. *Z Geburtshilfe Perinatol.* 1985, 189, 88-90.
- Voigt R, Weidt I, Schröder S, [et al.]. The pharmacokinetics of azlocillin after single and multiple intravenous injections during the third trimester. *Zentralbl Gynakol.* 1988, 110, 944-948.
- Voigt R, Schröder S, Peiker G. Pharmacokinetic studies of azlocillin and piperacillin during late pregnancy. *Chemotherapy.* 1985, 31, 417-424.
- Popović J, Grujić Z, Sabo A. Influence of pregnancy on ceftriaxone, cefazolin and gentamicin pharmacokinetics in caesarean vs. non-pregnant sectioned women. *J Clin Pharm Ther.* 2007, 32, 595-602.
- Bourget P, Fernandez H, Quinquis V, Delouis C. Pharmacokinetics and protein binding of ceftriaxone during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993, 37, 54-59.
- Papantoniou N, Ismailis G, Daskalakis G, [et al.]. Pharmacokinetics of oral cefatrizine in pregnant and non-pregnant women with reference to fetal distribution. *Fetal Diagn Ther.* 2007, 22, 100-106.
- Heikkilä A, Renkonen OV, Erkkola R. Pharmacokinetics and transplacental passage of imipenem during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992, 36, 2652-2655.
- Fernandez H, Bourget P, Delouis C, Demirdjian S. The administration of tobramycin in the 2nd and 3rd trimester of pregnancy: contribution to a pharmacokinetic study for the adaptation of posology. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1991, 20, 107-115.
- Bourget P, Fernandez H, Delouis C, Taburet A. Pharmacokinetics of tobramycin in pregnant women. Safety and efficacy of a once-daily dose regimen. *J Clin Pharm Ther.* 1991, 16, 167-176.
- Salman S, Rogerson S, Kose K, [et al.]. Pharmacokinetic properties of azithromycin in pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010, 54, 360-366.
- Muller A, Mouton R, Oostvogel P, [et al.]. Pharmacokinetics of clindamycin in pregnant women in the peripartum period. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010, 54, 2175-2181.
- Karunajeewa H, Salman S, Mueller I, [et al.]. Pharmacokinetic properties of sulfadoxine-pyrimethamine in pregnant women. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009, 53, 4368-4376.
- Knoppert D. Safety and efficacy of drugs in pregnancy. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2011, 18, 506-512.
- Obuchowicz E, Malecki A, Kmieciak-Kolada K, [i wsp.]. Farmakologia dla studentów i absolwentów kierunków medycznych. *Mysłowice: Medkar.* 2011.
- Vallano A, Arnau J. Antimicrobials and pregnancy. *Emerg Infect Microbiol Clin.* 2009, 27, 536-542.
- Rizvi M, Khan F, Shukla I, [et al.]. Rising prevalence of antimicrobial resistance in urinary tract infections during pregnancy: necessity for exploring newer treatment options. *J Lab Physicians.* 2011, 3, 98-103.
- Karageorgopoulos D, Falagas M. New antibiotics: optimal use in current clinical practice. *Int J Antimicrob Agents.* 2009, 34, 55-62.
- Sanz Y. Gut microbiota and probiotics in maternal and infant health. *Am J Clin Nutr.* 2011, 94, 6 Suppl, 2000S-2005S.
- Pacifici G. Placental transfer of antibiotics administered to the mother: a review. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006, 44, 57-63.
- Scaglione F, Paraboni L. Influence of pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in their dosing regimen selection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2006, 4, 479-490.
- Jacobs M. How can we predict bacterial eradication? *Int J Infect Dis.* 2003, 7, 13-20.
- Heikkilä A, Erkkola R. Pharmacokinetics of piperacillin during pregnancy. *J Antimicrob Chemother.* 1991, 28, 419-423.
- Muller A, Dörr P, Mouton J, [et al.]. The influence of labour on the pharmacokinetics of intravenously administered amoxicillin in pregnant women. *Br J Clin Pharmacol.* 2008, 66, 866-74.
- Buppasri P, Lumbiganon P, Thinkhamrop B. Antibiotic prophylaxis for third- and fourth-degree perineal tear during vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010, 10, CD005125.
- Lamb H, Ormrod D, Scott L, Figgitt D. Ceftriaxone: an update of its use in the management of community-acquired and nosocomial infections. *Drugs.* 2002, 62, 1041-1089.
- Simon N, Dussol B, Sampol E, [et al.]. Population pharmacokinetics of ceftriaxone and pharmacodynamic considerations in haemodialysed patients. *Clin Pharmacokinet.* 2006, 45, 493-501.
- Fiore Mitchell T, Pearlman M, Chapman R, [et al.]. Maternal and transplacental pharmacokinetics of ceftriaxone. *Obstet Gynecol.* 2001, 98, 1075-1079.
- Chimura T, Murayama K, Oda T, [et al.]. Clinical effects of meropenem on infectious diseases in obstetrics and gynecology. *Jpn J Antibiot.* 2001, 54, 1-7.
- Hemsell D, Martens M, Faro S, [et al.]. A multicenter study comparing intravenous meropenem with clindamycin plus gentamicin for the treatment of acute gynecologic and obstetric pelvic infections in hospitalized women. *Clin Infect Dis.* 1997, 24, 222-230.
- Craig W. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis.* 1998, 26, 1-10.
- Jaruratanasirikul S, Sriwriyajan S, Punyo J. Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 3-hour infusion or bolus injection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005, 49, 1337-1339.
- Scaglione F. Can PK/PD be used in everyday clinical practice. *Int J Antimicrob Agents.* 2002, 19, 349-353.
- Schentag J, Gilliland K, Paladino J. What have we learned from pharmacokinetic and pharmacodynamic theories? *Clin Infect Dis.* 2001, 32, 39-46.
- Buijk S, Mouton J, Gyssens I, [et al.]. Experience with a once-daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2002, 28, 936-942.
- MacKenzie F, Gould I. The post-antibiotic effect. *J Antimicrob Chemother.* 1993, 32, 519-537.
- Frimodt-Møller N. How predictive is PK/PD for antibacterial agents? *Int J Antimicrob Agents.* 2002, 19, 333-339.
- Odenholt I. Pharmacodynamic effects of subinhibitory antibiotic concentrations. *Int J Antimicrob Agents.* 2001, 17, 1-8.
- Ali M, Goetz M. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis.* 1997, 24, 796-809.
- Munckhof W, Grayson M, Turnidge J. A meta-analysis of studies on the safety and efficacy of aminoglycosides given either once daily or as divided doses. *J Antimicrob Chemother.* 1996, 37, 645-663.
- Periti P. Tobramycin - clinical pharmacology and chemotherapy. *J Chemother.* 1996, 8, 3-30.
- McGowan B, Bergin C, Bennett K, Barry M. Utilisation of antibiotic therapy in community practice. *Ir Med J.* 2008, 101, 273-276.
- Heikkilä T, Laine K, Neuvonen P, Ekblad H. The transplacental transfer of the macrolide antibiotics erythromycin, roxithromycin and azithromycin. *BJOG.* 2000, 107, 770-775.
- Targowski T, Jahnz-Rózyk K. Immunomodulatory właściwości makrolidów. *Pol Merkur Lekarski.* 2008, 25, 408-411.
- Sharma S, Jaffe A, Dixon G. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease: therapeutic implications for asthma and cystic fibrosis. *Paediatr Drugs.* 2007, 9, 107-118.
- Nahata M. Drug interactions with azithromycin and the macrolides: an overview. *J Antimicrob Chemother.* 1996, 37, 133-142.
- Hall C, Milligan D, Berrington J. Probable adverse reaction to a pharmaceutical excipient. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004, 89, 184.