

# Ogólne zasady antybiotykoterapii empirycznej w ciężkiej sepsie

## Strategies of empiric antibiotic therapy in severe sepsis

Wiesława Duszyńska

I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Akademia Medyczna we Wrocławiu

### Abstract

Severe sepsis and septic shock remain the leading causes of multiple organ failure and mortality in surgical intensive care units. Early antibiotic therapy recently became a challenge, because of the increased number of infections caused by multiple drug resistant bacteria, with Gram-negative bacteria such as *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* being the most frequently cultured pathogens.

In this review, detailed recommendations for the treatment of various infections are presented and discussed, with particular emphasis on the determination of empiric antibiotic therapy in the early stages of sepsis and localised infections.

**Key words:** antibiotics, empiric therapy, sepsis

**Słowa kluczowe:** antybiotyki, leczenie empiryczne, sepsa

Ciężka sepsa, mimo wieloletnich badań, uzgodnień i ustalonych zaleceń postępowania opracowanych z inicjatywy SSC (*Surviving Sepsis Campaign*), pozostaje przyczyną bardzo dużej śmiertelności sięgającej 29–75% [1–3]. W badaniach obejmujących chorych leczonych w OIT o profilu chirurgicznym, śmiertelność w przebiegu zakażeń wewnątrzbrzusznych wynosiła 22–72% [1, 4]. Niepokojące zwiększenie liczby chorych z ciężką sepsą obserwowane jest w okresie pooperacyjnym. Na podstawie analizy danych 2 039 776 osób poddanych leczeniu chirurgicznemu stwierdzono zwiększenie częstości występowania ciężkiej sepsy z 0,3% w 1997 roku do 0,9% w 2007 roku, w odniesieniu do ogólnej liczby przyjętych chorych [5]. W badaniach Polskiej Grupy Roboczej ds. Sepsy wykazano, że osoby poddane leczeniu chirurgicznemu stanowiły najliczniejszą grupę chorych leczonych w OIT z powodu sepsy, a jej pierwotnym źródłem były najczęściej zakażenia wewnątrzbrzuszne (47%), podczas gdy zakażenia układu oddechowego, krwi czy układu moczowego stwierdzano odpowiednio u 28%, 10% i 4% hospitalizowanych [6]. Na podstawie analizy danych 3147 osób w wielośrodkowym badaniu europejskim SOAP (*Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients*) stwierdzono, że zakażenia dróg oddechowych były przyczyną sepsy u 49% chorych, a zakażenia wewnątrzbrzuszne — u 21%

[1]. Antybiotykoterapia jest jednym z najważniejszych elementów leczenia ciężkiej sepsy o udowodnionym wpływie na przeżycie [7].

Narastająca oporność szczepów bakteryjnych wobec antybiotyków występuje na całym świecie, dlatego dane dotyczące oporności są uwzględniane w licznych zaleceniach antybiotykoterapii empirycznej. W 2004 roku IDSA (*The Infectious Diseases Society of America*) wymieniła 6 szczepów bakteryjnych: *Enterococcus spp.*, *MRSA (Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus)*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, które nazwała „patogenami alarmowymi” [8]. Ostatnio do tej grupy zalicza się również pałeczkę *Clostridium difficile*, między innymi z powodu narastającej oporności wobec metronidazolu [9].

Zjawisko wielooporności, spotykane przede wszystkim w środowisku szpitalnym, dotyczy również członków personelu i ich rodzin. W przypadku *Pseudomonas aeruginosa* czynnikami ryzyka wystąpienia zakażenia szczepem wieloopornym są: długi pobyt w szpitalu, leczenie na OIT, stosowana wcześniej antybiotykoterapia, sztuczna wentylacja płuc, choroba nowotworowa, POChP, przebyte zakażenie tym drobnoustrojem [10]. Występowanie szczepów bakteryjnych wieloopornych (XDR, *extensive drug resistance*; MDR,

*multidrug resistance*), jak i opornych na wszystkie antybiotyki (PDR, *pandrug resistance*) — niezależnie od faktu, że podawane w literaturze definicje wielooporności się różnią [8, 11] — wpływa na obniżenie skuteczności terapii. Duże znaczenie w praktyce klinicznej ma produkcja przez pałeczki Gram-ujemne beta-laktamaz o rozszerzonym spektrum substratowym ESBL(+), a także AmpC, metalobetalaktamaz MBL. Metalobetalaktamazy MBL rozkładają karbapenemy. Szczególnie niebezpieczne mechanizmy oporności charakteryzują szczepy pałeczek *Klebsiella pneumoniae* (a także innych pałeczek Gram-ujemnych) wytwarzające karbapenemazy typu KPC (*Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase*) hydrolizujące karbapenemy i pozostałe antybiotyki beta-laktamowe [12, 13]. Szczepy *Klebsiella pneumoniae* KPC(+) zazwyczaj są wrażliwe jedynie na kolistynę, tygecyklinę, gentamycynę i czasem na amikacynę [12]. Obecność beta-laktamazy ESBL(+) wśród pałeczek Gram-ujemnych powoduje brak wrażliwości na penicyliny, cefalosporyny, monobaktamy [14]. Bakterie te mogą być wrażliwe jedynie na karbapenemy (imipenem, meropenem, doripenem), także w skojarzeniu z aminoglikozydami lub fluorochinolonami.

Według aktualnych zaleceń w przypadku obecności beta-laktamazy ESBL(+) nie powinno stosować się w leczeniu empirycznym penicylin i cefalosporyn łącznie z inhibitorami betalaktamaz. Akceptowane jest zastosowanie tej grupy leków wobec patogenów z mechanizmem oporności ESBL(+) jedynie w zakażeniach układu moczowego. Obecność tego typu beta-laktamazy współistnieć może z opornością także na fluorochinolony, kotrimoksazol, tetracykliny, aminoglikozydy [14]. Podstawowymi lekami w leczeniu zakażeń o etiologii *Pseudomonas spp.* są piperacylina z tazobaktamem, tykarcylina z kwasem klawulanowym, ceftazydym, cefepim, aztreonam, aminoglikozydy, ciprofloksacyna i lewofloksacyna. Ze względu na rozpowszechnienie oporności przydatność kliniczna niektórych z wymienionych antybiotyków lub chemioterapeutyków obecnie wydaje się wątpliwa i powinny być one stosowane wyłącznie po zapoznaniu się z lokalnym występowaniem oporności. Wielooporne szczepy pałeczek *Pseudomonas aeruginosa* MDR, które nabyły różne mechanizmy oporności, między innymi poprzez syntezę karbapenemazy typu VIM (*Verona Integrin-Encoded MBL, IMP imipenemase*) oraz betalaktamazy ESBL(+), mogą wykazywać wrażliwość jedynie na kolistynę.

W Polsce na podstawie badania EARSS (*European Antimicrobial Resistance Surveillance*) w 2009 roku odsetek szczepów *Pseudomonas aeruginosa* opornych na karbapenemy wynosił 25%, na piperacylinę — 30%, fluorochinolony — 26%, ceftazydym — 21%, aminoglikozydy — 27% [15].

Wielooporne szczepy *Acinetobacter baumannii* mogą wykazywać wrażliwość jedynie na karbapenemy, kolistynę, rzadziej — tygecyklinę, sulbaktam (w Polsce niezarejestrowany), aminoglikozydy, tetracykliny. Notowane są jednak

przypadki oporności na karbapenemy, gdy szczep wytwarza na przykład karbapenemazę typu OXA (*oxacillinase*) [16, 17]. Na podstawie danych pochodzących z polskich szpitali największą wrażliwość szczepów *Acinetobacter baumannii* stwierdzono wobec karbapenemów, netylmycyny i ampicyliny z sulbaktamem [18]. W leczeniu bakteriemii wywołanej przez *Acinetobacter baumannii* MDR, terapia skojarzona karbapenemem i ampicyliną z sulbaktamem wykazywała lepszą skuteczność kliniczną niż terapia skojarzona karbapenemem z amikacyną czy monoterapia karbapenemem [19]. Opisano zakończone sukcesem klinicznym leczenie zakażenia wywołanego szczepem *Acinetobacter baumannii* MDR przy jednoczesnym użyciu meropenemu, kolistyny i tygecykliny [20].

Ostatnio w Indiach wśród szczepów *Klebsiella pneumoniae* pojawiła się metalobeta-laktamaza nazwana NDM-1 (*New Delhi MBL*). Bakterie produkujące NDM są odporne na wiele grup antybiotyków, między innymi na fluorochinolony, aminoglikozydy, betalaktamy (w tym karbapenemy) i wykazują wrażliwość jedynie na kolistynę i tygecyklinę [21]. Obecnie karbapenemy pozostają podstawową opcją terapeutyczną w leczeniu ciężkich zakażeń u chorych leczonych w OIT [22, 23], chociaż nadal trwają poszukiwania nowych rozwiązań terapeutycznych w tym badania nad nowymi lekami [23].

Terapią „ostatniej szansy” w leczeniu zakażeń wywołanych pałeczkami MDR i PDR jest podaż kolistyny, tym bardziej, że dane na temat jej toksyczności zostały zrewidowane [24]. Stosowanie kolistyny (3 mln jm. co 8 h) w leczeniu sepsy o etiologii *Pseudomonas aeruginosa* lub *Acinetobacter baumannii* MDR (szczepy wrażliwe jedynie na kolistynę) u 28 osób hospitalizowanych w OIT wiązało się z pozytywną odpowiedzią kliniczną u 73% chorych, lecz śmiertelność 30-dniowa w tej grupie wyniosła 42,3% [25]. W innym badaniu przeprowadzonym wśród u 78 chorych leczonych w OIT z powodu sepsy wywołanej podobnymi patogenami stosowanie kolistyny związane było ze zbliżoną skutecznością kliniczną (76,9%) [26]. Porównano również skuteczność stosowania dużych dawek ampicyliny z sulbaktamem lub kolistyny w leczeniu zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną (VAP) o etiologii *Acinetobacter baumannii* MDR. Porównanie grup wykazało, że częstość eradykacji patogenu (66,6% v. 61,5%) oraz śmiertelność 14-dniowa (15,3% v. 20%), a także 28-dniowa (30% v. 33%) nie różniły się istotnie [27]. W innym badaniu porównującym skuteczność kolistyny i imipenemu w leczeniu VAP o etiologii *Acinetobacter baumannii* MDR stwierdzono podobną śmiertelność (38% v. 35,7%) [28].

Bardzo istotny w powodzeniu leczenia jest odpowiedni dobór dawki antybiotyku. W badaniu obejmującym 13 chorych leczonych w OIT, u których stosowano kolistynę w dawce 2 mln jm. co 8 h z powodu VAP,  $C_{max}$  leku w surowicy

w stanie stacjonarnym wynosiło 2,21 mg L<sup>-1</sup>, a w płynie pęcherzykowym było niewykrywalne [29]. Dawkę tę można określić jako niewystarczającą, co potwierdzają dane pochodzące ze wcześniejszych badań [30, 31]. Poprawę skuteczności leczenia VAP o etiologii *Acinetobacter baumannii* MDR można osiągnąć poprzez skojarzone podawanie kolistyny i ryfampicyny [32] lub ryfampicyny z imipenemem [33]. Na podstawie 17 badań klinicznych i analizy 5057 klinicznych izolatów Enterobacteriaceae (*Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae* ESBL(+)) z dróg moczowych wiadomo, że fosfomicyna (której forma dożylna nie jest zarejestrowana w Polsce) jest aktywna wobec odpowiednio 96,8% i 81,3% szczepów. Zastosowanie jej może być więc rozważane w dalszej kolejności w leczeniu zakażeń wywołanych przez wielooporne pałeczki Enterobacteriaceae ESBL(+) w wybranych przypadkach [34]. W sepsie meningo-kokowej można stosować penicylinę, ale tylko w leczeniu celowanym, po oznaczeniu wartości MIC. Według ustaleń EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) wartość MIC ≤ 0,064 mg L<sup>-1</sup> pozwala na stosowanie penicyliny, a wartość > 0,25 mg L<sup>-1</sup> wskazuje na oporność drobnoustroju. W leczeniu empirycznym zakażeń wywołanych *Neisseria meningitidis* polecany jest ceftriakson lub cefotaksym, alternatywnie — meropenem. Według zaleceń EUCAST wartość graniczna MIC dla szczepu *Neisseria meningitidis* wrażliwego na ceftriakson i cefotaksym wynosi ≤ 0,125 mg L<sup>-1</sup>.

W badaniu EARS wykazano, że w Polsce odsetek szczepów *Streptococcus pneumoniae* opornych na penicylinę wynosi 30% [15]. Szczepy niewrażliwe na penicylinę mogą wykazywać wrażliwość na cefalosporyny III i IV generacji, lewofloksacyne i moksyflokacyne, wankomycynę oraz linezolid. W przypadku pneumokokowego zapalenia opon mózgowych najlepszą penetracją do OUN (płynu mózgowo-rdzeniowego) wśród cefalosporyn odznacza się ceftriakson i cefotaksym. Duży stopień oporności pneumokoków na penicyliny (MIC > 2 mg L<sup>-1</sup> wg EUCAST) uniemożliwia stosowanie w leczeniu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych także cefalosporyn III generacji (gdy wartość MIC cefotaksymu i ceftriaksonu > 0,5 mg L<sup>-1</sup>) i powoduje konieczność używania wankomycyny lub linezolidu.

Wśród nowych fluorochinolonów, zwanych „oddechowymi”, największe znaczenie kliniczne ma lewofloksacyna i moksyflokacyna. Na podstawie badań, które objęły 71 973 chorych, wykazano, że oporność *Streptococcus pneumoniae* na lewofloksacyne była mniejsza niż 1%, a wśród szczepów penicylioopornych wynosiła 0,9–2,7%. Ponadto stwierdzono, że wszystkie zbadane szczepy *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis* były wrażliwe na lewofloksacyne [35]. W leczeniu zapalenia płuc wywołanego szczepami *Streptococcus pneumoniae* warto pamiętać także o makrolidach, które mają właściwości immunomodulacyjne.

W przypadku podejrzenia zakażenia *Staphylococcus aureus* priorytetowe znaczenie ma wrażliwość szczepu na oksacylinę (szczep metycylinowrażliwy) i oznaczenie wartości MIC dla wankomycyny. Według obowiązujących w Polsce zaleceń EUCAST szczep *Staphylococcus spp.* wykazuje wrażliwość na wankomycynę przy wartości MIC ≤ 2 mg L<sup>-1</sup>. W jednym z badań, w którym w leczeniu respiratorowego i szpitalnego zapalenia płuc o etiologii MRSA stosowano wankomycynę, wykazano równoległe zwiększenie śmiertelności i wartości MIC dla wankomycyny, nawet wtedy, gdy szczep był uznany według ustaleń CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) za mikrobiologicznie wrażliwy (MIC ≤ 4 mg L<sup>-1</sup>) [36].

Liczba szczepów *Staphylococcus aureus* opornych na metycylinę ulega zwiększeniu od wielu lat, a częstość występowania tej oporności w Europie zachodniej szacowana jest na 50%, a w Stanach Zjednoczonych — na 40–60% [37]. W Polsce wynosi ona średnio 20% [15]. Wobec faktu pojawienia się w środowisku pozaszpitalnym (zwłaszcza w Stanach Zjednoczonych) szczepów CA-MRSA (Community-Associated MRSA) i HA-MRSA (Healthcare-Associated MRSA), wiele zaleceń antybiotykoterapii empirycznej uwzględnia zastosowanie wankomycyny. Szczepy CA-MRSA powodują głównie zakażenia skóry i tkanki podskórnej oraz zapalenie płuc (u osób po przebytych zakażeniach wirusowych). Szczepy te są wrażliwe na wankomycynę, linezolid, chinuprystynę-dalfoprystynę, daptomycynę, a także na klindamycynę, trimetoprim-sulfametoksazol i minocyklinę (w Polsce niezarejestrowana). W przypadku podejrzenia zakażenia MRSA w leczeniu rozważyć należy użycie wankomycyny (także w skojarzeniu z ryfampicyną) lub linezolidu, teikoplaniny, tygecykliny, daptomycyny, chinuprystyny/dalfoprystyny [38].

W Polsce stwierdza się duży odsetek szczepów MRSA opornych na tetracykliny (61–75,8%), a także na makrolidy (30,2%), linkozamidy (30,2%) (z mechanizmem oporności MLS<sub>B</sub>), kotrimoksazol (75,8%) [39], co ogranicza stosowanie tych antybiotyków, nawet w leczeniu celowanym. Na podstawie analizy dwóch badań klinicznych (obejmujących łącznie 1019 chorych), w których porównywano skuteczność podaży linezolidu z podażą wankomycyny w leczeniu HAP i VAP, wykazano większą skuteczność kliniczną linezolidu (59 v. 35,5%) i większy odsetek przeżycia (80 v. 63,5%) [40]. W badaniach klinicznych wykazano duże stężenie linezolidu w mięszu płuc i płynie pęcherzykowym (odpowiednio 17,7 i 14,4 mg L<sup>-1</sup>) [41], podczas gdy stężenie wankomycyny w płynie pęcherzykowym i mięszu płuc wynosiło odpowiednio 5–25% i 25–41% stężenia leku w surowicy [42]. W dwóch odrębnych badaniach wykazano, że linezolid ma większy współczynnik penetracji do płynu mózgowo-rdzeniowego, wynoszący 0,66 [43], w stosunku do wankomycyny stosowanej w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych, gdzie wynosił on 0,29–0,48 [44].

W leczeniu zakażeń spowodowanych przez gronkowca złocistego oksacylinowrażliwego (MSSA) stosuje się kloksacylinę lub inną penicylinę w połączeniu z inhibitorem beta-laktamaz, na przykład amoksycylinę/kwas klawulanowy lub ampicylinę/sulbaktam, cefalosporyny I generacji (np. cefazolinę), makrolidy, tetracykliny, trimetoprim/sulfametoksazol, fluorochinolony (np. moksyflokscynę).

Atypowe patogeny (*Legionella*, *Chlamydomphila*, *Mycoplasma*) odpowiadają za 15% pozaszpitalnych zapaleń płuc, dlatego autorzy niektórych zaleceń rekomendują stosowanie terapii skojarzonej (antybiotyk beta-laktamowy z makrolidem lub tetracykliną). W przeprowadzonym w Australii badaniu, które objęło chorych z pozaszpitalnym zapaleniem płuc wywołanym przez patogeny atypowe, leczenie skojarzone antybiotykem beta-laktamowym z doksycykliną, w porównaniu z leczeniem antybiotykem beta-laktamowym z makrolidem, wiązało się z krótszym czasem osiągnięcia stabilizacji klinicznej i skróceniem czasu pobytu w szpitalu z 6 do 3 dni [45].

Stosowanie makrolidów jest wskazane wyłącznie przy podejrzeniu atypowego zapalenia płuc (*Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*). Wykazano, że wczesne (do 24 h) podanie chorym makrolidu wiąże się z krótszym o 50% czasem hospitalizacji, w porównaniu z terapią ceftriaksonem [46]. Na uwagę zasługuje doskonała penetracja i kumulacja makrolidów w makrofagach pęcherzykowych. W przypadku azytromycyny stężenia w tych komórkach są 23-krotnie, a w przypadku klarytromycyny 70-krotnie większe od stężeń notowanych w surowicy krwi [47]. Zgodnie z polskimi rekomendacjami, w przypadku ciężkiego pozaszpitalnego zapalenia płuc wymagającego leczenia na OIT, w leczeniu empirycznym zaleca się stosowanie ceftriaksonu lub cefotaksymu z makrolidem [48]. Zapalenia płuc związane z wentylacją mechaniczną lub szpitalne zapalenia płuc wymagają odmiennej antybiotykoterapii empirycznej, w zależności od czasu rozpoznania (wczesne lub późne) i czynników ryzyka zakażenia (wiek, immunosupresja, ryzyko zakażenia *Pseudomonas spp.*, *MRSA*, zachłyśnięcie, POChP).

Zakażenia dróg moczowych o ciężkim przebiegu (zarówno pozaszpitalne, jak i szpitalne, związane z cewnikiem moczowym), mogące być przyczyną ciężkiej sepsy, wywołane są najczęściej szczepami *Escherichia coli*. Pozaszpitalne zakażenia dróg moczowych u młodych kobiet wywołane są często przez *Staphylococcus saprophyticus* [49]. Przy długotrwałym utrzymywaniu cewnika w pęcherzu moczowym czynnikami etiologicznym zakażeń układu moczowego mogą być wielooporne szczepy pałeczek Gram-ujemnych a także bakterie Gram-dodatnie (enterokoki, gronkowce). W Polsce najniższą oporność wśród szczepów *Escherichia coli* stwierdzono wobec aminoglikozydów (7%), cefalosporyn III generacji (9%) i fluorochinolonów (23%) [15].

W leczeniu empirycznym ciężkich zakażeń mających źródło w układzie moczowym znaczenie kliniczne mają antybiotyki beta-laktamowe: cefalosporyny III i IV generacji, penicyliny półsyntetyczne z inhibitorem beta-laktamaz (amoksycyлина/kwas klawulanowy, piperacylina/tazobaktam, ampicylina/sulbaktam) w skojarzeniu z aminoglikozydem. Alternatywnie zalecane są karbapenemy (imipenem, meropenem, ertapenem) i aztreonam. Wśród chinolonów w największym stopniu wydalana jest z moczem lewofloksacylina (84%), podczas gdy cyprofloksacylina i moksyflokscacylina odpowiednio w 43 i 20% [50]. W leczeniu zakażeń enterokokowych stosuje się: ampicylinę, ampicylinę/sulbaktam, amoksycylinę/kwas klawulanowy, aminoglikozydy (gentamycynę), teikoplaninę, wankomycynę, linezolid, tygecyklinę. W leczeniu empirycznym tego typu zakażeń uwzględnić należy możliwość występowania oporności na duże dawki aminoglikozydów (szczepy HLAR) oraz na wankomycynę (szczepy VRE). Oporność na aminopenicyliny wśród szczepów *Enterococcus faecalis* w Polsce wynosi < 1%, podobnie jak oporność na wankomycynę, podczas gdy 39% szczepów wykazywało oporność HLAR [15]. Z powodu dużej oporności na aminopenicyliny (98%) i duże dawki aminoglikozydów (75%) w leczeniu empirycznym zakażeń o etiologii *Enterococcus faecium* antybiotyki te nie powinny być stosowane [18]. Na podstawie analizy wrażliwości bakterii izolowanych od chorych z ciężkimi zakażeniami leczonych na terenie województwa dolnośląskiego stwierdzono dużą wrażliwość na tygecyklinę szczepów *Enterococcus faecium* (87,5%), a także *Staphylococcus aureus* (93%) [51].

Zakażenia krwi związane z obecnością cewnika w żyłę centralnej powodowane są najczęściej przez gronkowce koagulazo-ujemne w tym *MRCNS*, gronkowca złocistego *MRSA* a także Gram-ujemne wielooporne szpitalne szczepy bakteryjne oraz grzyby. W leczeniu empirycznym ciężkiej sepsy mającej źródło w zakażeniu cewnika naczyniowego należy zastosować antybiotyki o szerokim spektrum: cefalosporyny III/IV generacji lub karbapenem lub betalaktam z inhibitorem beta-laktamazy (z ewentualnym dodatkiem aminoglikozydu) w połączeniu z wankomycyną lub teikoplaniną. Postępowanie to należy kontynuować do czasu identyfikacji patogenu (szczególnie gdy istnieje podwyższone ryzyko występowania szczepów metycylinoopornych). Deeskalacja do kloksacyliny (lub cefazolin) jest zalecana, gdy potwierdzone zostanie zakażenie *MSSA* [52, 53]. Stosowanie leków przeciwgrzybiczych (preferowane są echinokandyny lub w wybranych przypadkach flukonazol) w leczeniu empirycznym jest zalecane, gdy u chorego występują czynniki ryzyka kandydemii.

W odcewnikowym zakażeniu krwi u chorego z ciężką sepsą i neutropenią, skolonizowanego szczepami Gram-ujemnymi MDR, należy zastosować antybiotyk aktywny wobec kolonizujących go drobnoustrojów. Jeżeli na oddziaływanie stwierdza się zwiększone występowanie szczepów *MRSA*

z dużą wartością MIC wobec wankomycyny, zalecana jest daptomycyna [52, 53]. Zakażenie odcewnikowe, niezależnie od typu (miejscowe, uogólnione, zwłaszcza z towarzyszącą bakteriami lub grzybią), wymaga usunięcia cewnika [2, 52, 54, 55].

W powikłanych sepsą zakażeniach wewnątrzbrzusznych czynnikami etiologicznymi mogą być: *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, *Staphylococcus aureus* (w tym MRSA), a także bakterie beztlenowe i drożdżaki. W leczeniu empirycznym ciężkich zakażeń wewnątrzbrzusznych stosuje się antybiotyki o szerokim spektrum aktywności (penicyliny z inhibitorami beta-laktamaz lub karbapenemy) lub leczenie skojarzone cefalosporyną III lub IV generacji lub chinolonem z metronidazolem, lub tygocyklinę. Antybiotykoterapia empiryczna tych zakażeń musi zawsze uwzględniać zarówno nabytą, jak i naturalną oporność na antybiotyki potencjalnych czynników etiologicznych. W dużym uproszczeniu, jest to: brak aktywności beta-laktamów wobec MRSA; cefalosporyn wobec *Enterococcus spp.*, MRSA, MRCNS, pałeczek Gram-ujemnych wytwarzających ESBL; karbapenemów wobec MRSA, *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Corynebacterium jeikeum*; glikopeptydów wobec pałeczek Gram-ujemnych, *Erisipelothrix*, *Leuconostoc*, *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus casseliflavus*; metronidazolu wobec bakterii tlenowych; amfoterycyny B wobec *Candida lusitanae*, *Candida guillermundii*, *Aspergillus terreus*; flukonazolu wobec *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Aspergillus spp.*; echinokandyn wobec *Cryptococcus spp.*, *Zygomycetes*.

Zakażenia grzybicze u krytycznie chorych wywołane są najczęściej przez drożdżaka *Candida albicans*, chociaż coraz większy problem stanowią zakażenia wywołane przez grupę określaną jako *Candida non-albicans*. W leczeniu empirycznym ciężkiej sepsy grzybiczej u hemodynamicznie niestabilnych chorych, niebędących w stanie immunosupresji, a obciążonych czynnikami ryzyka zakażenia szczepami *Candida non-albicans*, podstawowymi lekami są echinokandyny [54, 55]. Rzadsze zakażenia grzybicze, wywołane przez *Aspergillus spp.*, *Mucor*, *Histoplasma*, występują głównie u chorych z upośledzoną odpornością. Lekiem pierwszego rzutu w leczeniu zakażeń o etiologii *Aspergillus spp.* jest vorikonazol [56]. U osób z chorobami hematologicznymi liczne wytyczne zalecają empiryczne leczenie przeciwgrzybicze, również u chorych dużego ryzyka, z przedłużającą się neutropenią i gorączką utrzymującą się pomimo stosowania szerokospektralnej antybiotykoterapii. U chorych po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, będących w stanie immunosupresji, w leczeniu empirycznym najwyższą rekomendację otrzymały: liposomalna postać amfoterycyny B i kaspofungina, chociaż w grupie zalecanych leków znalazły się także pozostałe formy amfoterycyny, vorikonazol, mikafungina i flukonazol [57].

Empiryczne leczenie przeciwgrzybicze u chorych z neutropenią powinno być rozważane u osób z utrzymującą się lub nawrotową gorączką. Dobór środków przeciwgrzybiczych w tej grupie chorych musi być uzależniony od rodzaju wcześniej stosowanej profilaktyki i obejmować lek wykazujący aktywność wobec grzybów pleśniowych.

Ogólne zasady antybiotykoterapii ciężkiej sepsy i wstrząsu septycznego podkreślają konieczność pobrania materiału biologicznego do badań bakteriologicznych przed włączeniem antybiotyku i szybkiego podania antybiotyku (w OIT  $\leq$  1 h od rozpoznania) o odpowiednio szerokim spektrum aktywności i dobrej penetracji do źródła zakażenia. Antybiotykoterapię skojarzoną (trwającą nie dłużej niż 3–5 dni z następową deeskalacją, zgodnie z wrażliwością wyhodowanych drobnoustrojów) należy stosować tylko w przypadku zakażeń *Pseudomonas aeruginosa* i u chorych z neutropenią [2]. Zgodnie z wytycznymi Konferencji Uzgodnieniowej Polskiej Grupy ds. Sepsy PTaiIT zaleca się podanie antybiotyków, najlepiej w ciągu pierwszych 30 min od postawienia rozpoznania, a bezwzględnie — w ciągu pierwszej godziny. Empiryczne podanie kilku antybiotyków jest szczególnie konieczne w przypadkach rozpoznania wstrząsu septycznego u osób z neutropenią, będących w stanie immunosupresji oraz przy stwierdzonym lub prawdopodobnym zakażeniu drobnoustrojami wieloopornymi [58].

W opublikowanej niedawno metaanalizie [59] wykazano korzystny wpływ stosowania antybiotykoterapii skojarzonej na przeżycie chorych z ciężkimi zakażeniami o różnej etiologii. We wcześniejszych publikacjach wykazywano na korzyści wynikające ze stosowania antybiotykoterapii skojarzonej jedynie w zakażeniach wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* [60]. Opóźnienie antybiotykoterapii, przedłużający się spadek ciśnienia tętniczego krwi w przebiegu ciężkiego zakażenia, niewłaściwa (nietrafiona) antybiotykoterapia empiryczna są czynnikami zwiększającymi śmiertelność chorych [7, 61].

Początkowa antybiotykoterapia ciężkich zakażeń ma zwykle charakter empiryczny. Zastosowanie odpowiedniego antybiotyku w takiej terapii powinno być w przypadku zakażeń wewnątrzszpitalnych oparte na znajomości sytuacji epidemiologicznej i bakteriologicznej w oddziale. W przypadku zakażeń pochodzenia pozaszpitalnego konieczna jest wiedza na temat sytuacji epidemiologicznej w regionie czy kraju [62]. Bardzo ważne jest również szybkie oznaczenie wrażliwości szczepu wywołującego sepsę, z oznaczaniem wartości MIC z materiału bezpośredniego w wybranych przypadkach [63].

W leczeniu empirycznym zakażeń (mogących mieć obraz kliniczny ciężkiej sepsy lub wstrząsu septycznego) pomocne są zalecenia lub wytyczne polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych [64–82]. W licznych rekomendacjach leczenia antybiotykami uwzględnia się właściwości farmakoki-

netyczne antybiotyku i dawkowanie oparte na pomiarze stężeń oraz zaleca się codzienną ocenę wyników leczenia w celu jego optymalizacji [2, 69, 70, 71, 72, 73, 77, 82]. U chorych z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym dochodzi do znaczących zmian w farmakokinetyce antybiotyków, co powoduje, że ich standardowe dawki bywają zbyt małe lub duże [83, 84, 85, 86, 87]. Powoduje to, że racjonalna antybiotykoterapia, często monitorowana za pomocą oznaczania stężeń leków w surowicy, ma w tej grupie chorych naukowe uzasadnienie. W celu poprawy skuteczności klinicznej, w najnowszych zaleceniach uwzględnia się podawanie wybranych antybiotyków beta-laktamowych i glikopeptydów (wankomycyny) we wlewie przedłużonym lub ciągłym [70, 77, 82].

Czas trwania antybiotykoterapii zależy od rodzaju zakażenia, patogenu oraz obserwowanego ustępowania cech klinicznych, laboratoryjnych i mikrobiologicznych zakażenia. Przedłużoną antybiotykoterapię stosuje się między innymi w przypadku: ropni mózgu, zapalenia wsierdza, zapalenia kości, stawów i szpiku kostnego, ropniaka opłucnej, zakażeń odcewnikowych (gdy bakteriemia lub fungemia utrzymuje się przez 48–72 h po usunięciu cewnika), zapalenia opon mózgowych wywołanych przez bakterie Gram-ujemne (w tym *Pseudomonas* oraz *Listeria*). Biorąc pod uwagę czynnik etiologiczny, przedłużonego leczenia wymagają zakażenia wywołane między innymi przez szczepy *Nocardia*, *Mycobacterium*, *Chlamydomphila*, *Pneumocystis*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Cryptococcus*.

Antybiotykoterapia zakażenia jamy brzusznej wywołanego przez ustalony drobnoustrój powinna być ograniczona do 4–7 dni, chyba że istnieją trudności z osiągnięciem odpowiednią kontrolą źródła zakażenia. Dłuższy czas antybiotykoterapii nie jest związany z poprawą wyników leczenia [69]. Czas leczenia antybiotykami chorego z ciężką sepsą powinien zwykle trwać do 7–10 dni, dłużej gdy obserwowana jest słaba odpowiedź na terapię, źródło zakażenia nie jest usunięte i/lub współistnieje niedobór odporności [2]. Leczenie zakażeń krwi wywołanych przez grzyby *Candida* (kandydemii) stosuje się do 14 dni od pierwszej eradykacji patogenu z krwi, przy jednoczesnym ustąpieniu objawów klinicznych zakażenia [55].

O zakończeniu leczenia zakażenia decyduje stan kliniczny chorego, ustąpienie objawów klinicznych, normalizacja wyników badań laboratoryjnych, w tym mikrobiologicznych wykładników zakażenia. Prokalcytonina (PTC) jest jednym z markerów, który znalazł zastosowanie zarówno w diagnostyce zakażeń (ulega podwyższeniu w zakażeniach bakteryjnych, grzybiczych i w nieznacznym stopniu w pierwotniakowych), jak i monitorowaniu skuteczności terapii. Ostatnie badania wskazują na jej przydatność także w podjęciu decyzji o zakończeniu terapii. Odstawienie antybiotyku, w przypadku gdy stężenie PCT ulega zmniejszeniu o 90% lub więcej w stosunku do wartości początkowej, ale nie przed

dniem trzecim (jeżeli początkowa wartość PCT wynosi  $< 1$  ng mL<sup>-1</sup>) albo piątym (jeżeli stężenie początkowe wynosi  $\geq 1$  ng mL<sup>-1</sup>), wiąże się ze skróceniem antybiotykoterapii o 3,5 dnia, a czasu hospitalizacji na OIT o 2 dni w stosunku do grupy kontrolnej [88]. W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu wykazano, że stężenie PCT  $< 0,5$  ng mL<sup>-1</sup> i zmniejszenie jej stężenia o ponad 80% w stosunku do wartości szczytowej (maksymalnej) po co najmniej 3-dniowej antybiotykoterapii skutkowało 2,7-krotnie krótszym czasem trwania leczenia, obniżeniem kosztów antybiotykoterapii i podobną śmiertelnością w 28. i 60. dniu [89]. Czas antybiotykoterapii był też znacząco krótszy w grupie PCT ( $5,9 \pm 1,7$  dnia) niż w grupie kontrolnej ( $7,9 \pm 0,5$  dnia), gdy decyzję o zakończeniu terapii antybiotykami podejmowano w przypadku ustąpienia klinicznych oraz laboratoryjnych objawów zakażenia, a stężenie PCT wynosiło  $< 1$  ng mL<sup>-1</sup> albo  $> 1$  ng mL<sup>-1</sup>, przy czym ulegało ono zmniejszeniu do 25–35% w stosunku do wartości początkowej w ciągu trzech dni [90].

#### Wiesława Duszyńska

Katedra i I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Akademicki Szpital Kliniczny  
ul. Borowska 213, 50–556 Wrocław  
e-mail: w.duszyńska@onet.eu

Otrzymano: 16.06.2011 r.

Przyjęto do druku: 16.01.2012 r.

#### Piśmiennictwo

1. Volakli E, Spies C, Michalopoulos A, Groeneveld ABJ, Sakr Y, Vincent JL: Infections of respiratory or abdominal origin in ICU patients: what are the differences? *Crit Care* 2010; 14: R32.
2. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al.: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296–327.
3. Reché FC, Dray X, Laisné MJ, et al.: Factors associated with septic shock and mortality in generalized peritonitis: comparison between community-acquired and postoperative peritonitis. *Crit Care* 2009; 13: R99.
4. De Waele JJ, Hoste EA, Blot SI: Blood stream infections of abdominal origin in the intensive care unit: characteristics and determinants of death. *Surg Infect (Lachmt)* 2008; 9: 171–177.
5. Bateman BT, Schmidt U, Berman MF, Bittner EA: Temporal trends in the epidemiology of severe postoperative sepsis after elective surgery: a large, nationwide sample. *Anesthesiology* 2010; 112: 917–925.
6. Kübler A, Durek G, Zamirowska A, et al.: Severe sepsis in Poland — results of internet surveillance of 1043 cases. *Med Sci Monit* 2004; 10: CR635–641.
7. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al.: Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009; 136: 1237–1248.
8. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al.: Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1–12.
9. Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P: Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (Suppl. 6): 2–18.
10. Hirsch EB, Tam VH: Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection on patients outcomes. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2010; 10: 441–451.
11. Falagas ME, Koletsis PK, Bliziotis IA: The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol* 2006; 55: 1619–1629.

12. Hryniewicz W, Gniatkowski M: Oporność na karbapenemy u pałeczek Enterobacteriaceae w wyniku wytwarzania karbapenemaz — wytyczne postępowania. *Medycyna Praktyczna* 2009; 11: 137–140.
13. Hirsch EB, Tam VH: Detection and treatment options for Klebsiella pneumoniae carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multi-drug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1119–1125.
14. Paterson DL, Bonomo RA: Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 657–686.
15. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARS Annual report 2008. [http://www.ecdc.europa.eu/EARS-Net/2008\\_EARS\\_Annual\\_Report.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/EARS-Net/2008_EARS_Annual_Report.pdf).
16. Bassetti M, Righi E, Esposito S, Petrosillo N, Nicolini L: Drug treatment for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Future Microbiol* 2008; 3: 649–660.
17. Michalopoulos A, Falagas ME: Therapeutic strategies for *Acinetobacter baumannii* infections. *European Infectious Disease* 2007; 125–127.
18. Gospodarek E, Zmudzinski M: Oporność pałeczek *Acinetobacter* spp. na karbapenemy — leki ostatniej szansy. Nowe strategie terapeutyczne. *Sepsis* 2010; 3: 379–388.
19. Kuo LC, Lai CC, Liao CH, Hsu CK: Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia: clinical features antimicrobial therapy and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 196–198.
20. Taccone FS, Rodrigues-Villalobos H, De Backer D, et al.: Successful treatment of septic shock due to pan-resistant *Acinetobacter baumannii* using combined antimicrobial therapy including tigecycline. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 257–260.
21. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, et al.: Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 597–602.
22. Rahal JJ: The role of carbapenems in initial therapy for serious Gram-negative infections. *Crit Care* 2008; 12 (Suppl.: 4): S5.
23. Bassetti M, Ginocchio F, Mikulska M: New treatment options against gram-negative organisms. *Crit Care* 2011; 15: 215.
24. Falagas ME, Bliziotis IA, Kasiakou SK, Samonis G, Athanassopoulou P, Michalopoulos A: Outcome of infections due to pandrug-resistant (PDR) Gram-negative bacteria. *BMC Infect Dis* 2005; 5: 24.
25. Markou N, Apostolakis H, Koumoudiou C, et al.: Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. *Crit Care* 2003; 7: R78–83.
26. Kallel H, Bahloul M, Hergafi L, et al.: Colistin as a salvage therapy for nosocomial infection caused by multidrug-resistant bacteria in the ICU. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 366–369.
27. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Douzinas EE: Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Infect* 2008; 56: 432–436.
28. Garnacho-Moreno J, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, et al.: Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1111–1118.
29. Imberti R, Cusato M, Villani P, et al.: Steady-state pharmacokinetics and BAL concentration of colistin in critically ill patients after IV colistin methanesulfonate administration. *Chest* 2010; 138: 1333–1339.
30. Markou N, Markantonis SL, Dimitrakis E, et al.: Colistin serum concentrations after intravenous administration in critically ill patients with serious multidrug-resistant, gram-negative bacilli infections: a prospective, open-label, uncontrolled study. *Clin Ther* 2008; 30: 143–151.
31. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, et al.: 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: 3430–3436.
32. Li J, Nation RL, Turnidge JD, et al.: Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 589–601.
33. Saballs M, Pujol M, Tubau F, et al.: Rifampicin/imipenem combination in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 697–700.
34. Falagas ME, Kastoris AC, Karageorgopoulos DE, Rafailidis PI: Fosfomycin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34: 111–120.
35. Plusa T: Lewofloksacylina i inne fluorochinolony w leczeniu zakażeń układu oddechowego. *Pol Merk Lek* 2011; 30: 91–96.
36. Haque NZ, Zuniga LC, Peyrani P, et al.: Relationship of vancomycin minimum inhibitory concentration to mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospital-acquired, ventilator-associated, or health-care-associated pneumonia. *Chest* 2010; 138: 1356–1362.
37. Goff DA, Dowzicky MJ: Prevalence and regional variation in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the USA and comparative in vitro activity of tigecycline, a glycolicycline antimicrobial. *J Microbiol* 2007; 56: 1189–1193.
38. Liu C, Bayer A, Cosgrave SE, et al.: Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 285–292.
39. Żabicka D, Kosińska A, Bojarska K, Hryniewicz W: Characterization of *Staphylococcus aureus* clinical isolates from skin and soft tissue infections collected between 2006 and 2009 in Poland. 20<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2010. Abstract P1661.
40. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH: Linezolid vs vancomycin: analysis of two double blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003; 124: 1789–1797.
41. Boselli E, Breilh D, Rimmelé T, et al.: Pharmacokinetics and intrapulmonary concentrations of linezolid administered to critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2005; 33: 1529–1533.
42. Stein GE, Wells EM: The importance of tissue penetration in achieving successful antimicrobial treatment of nosocomial pneumonia and complicated skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: vancomycin and linezolid. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 571–588.
43. Myrianthefs P, Markantonis SL, Vlachos K, et al.: Serum and cerebrospinal fluid concentrations of linezolid in neurosurgical patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3971–3976.
44. Albanèse J, Léone M, Bruguerolle B, Ayem ML, Lacarelle B, Martin C: Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion to mechanically ventilated patients in an intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1356–1358.
45. Teh B, Grayson L, Johnson PD, Charles P: Doxycycline versus macrolides in combination therapy for treatment of atypical community-acquired pneumonia: outcomes from ACAPS. 21<sup>st</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)/27<sup>th</sup> International Congress of Chemotherapy (ICC) 2011. Abstract 1574.
46. Stahl JE, Barza M, DesJardin J, Martin R, Eckman MH: Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on length of stay in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2576–2580.
47. Cazzola M, D'Amato G, Matera MG: Intrapulmonary penetration of antimicrobials and implications in the treatment of lower respiratory tract infections. *Eur Respir Mon* 2004; 28: 13–44.
48. Hryniewicz W, Ozorowski T, Radzikowski A, et al.: Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego NPOA 2010. <http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/RekomendacjeA42009.pdf>
49. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al.: Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract in adults: 2009 international clinical practice guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 625–663.
50. Wagenlehner FM, Naber KG: Treatment of bacterial urinary tract infections: presence and future. *Eur Urol* 2006; 49: 235–244.
51. Kowalska-Krochmal B, Dolna I, Duszyńska W: Ocena wrażliwości patogennych szczepów bakterii na tygcyklinę i znaczenie tego antybiotyku w terapii zakażeń. *Zakażenia* 2011; 1: 116–124.
52. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al.: 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.
53. Vanholder R, Canaud B, Fluck R, et al.: Diagnosis, prevention and treatment of haemodialysis catheter-related bloodstream infections (CRBSI): a position statement of European Renal Best Practice (ERBP). *NDT Plus* 2010; 3: 234–246.
54. Duszyńska W: Leczenie zakażeń grzybiczych o etiologii *Candida* w oddziale intensywnej terapii. *Sepsis* 2010; 3: 369–374.

55. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al.: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 503–535.
56. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al.: Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 327–360.
57. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, et al.: European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3 — 2009 update. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 709–718.
58. Kübler A, Drobnik L, Durek G, et al.: Wytyczne leczenia antybiotykami w ciężkiej sepsie i wstrząsie septycznym. *Sepsis* 2010; 3: 153–154.
59. Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al.: Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2010; 38: 1773–1785.
60. Safdar N, Handelsman J, Maki DG: Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 519–527.
61. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al.: Duration of hypotension before initiation of effective antibiotic therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Clin Care Med* 2006; 34: 1589–1596.
62. Duszyńska W: Antybiotykoterapia zakażeń bakteriami Gram-ujemnymi u chorych w OIT w kontekście wielooporności. *Anestezjol Intens Ter* 2010; 42: 160–166.
63. Bouza E, Torres MV, Radice C, et al.: Direct E-test (AB Biodisk) of respiratory samples improves antimicrobial use in ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 382–387.
64. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al.: 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.
65. Chazan R: Zakażenia układu oddechowego. Wytyczne rozpoznawania i leczenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc. *α-medica Press, Bielsko-Biala* 2010.
66. Lim WS, Boudouin SV, George RC, et al.: BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009; 64 (Suppl.: 3): iii1–55.
67. American Thoracic Society, Infectious Disease Society of America: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388–416.
68. Davies HE, Davies RJ, Davies CW: Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010; 65 (Suppl.: 2): ii41–53.
69. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al.: 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: 134–164.
70. Sartelli M, Viale P, Koike K, et al.: WSES consensus conference: guidelines for the first-line management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg* 2011; 6: 2.
71. Takeda K, Takada T, Kawarada Y, et al.: JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13: 42–47.
72. Zavyalov T, Khotsyna Y, Tenner S: The role of antibiotics in the management of patients with acute necrotizing pancreatitis. *Curr Infect Dis Rep* 2010; 12: 13–18.
73. Tanaka A, Takada T, Kawarada Y, et al.: Antimicrobial therapy for acute cholangitis: Tokyo guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 59–67.
74. Yoshida M, Takada T, Kawarada Y, et al.: Antimicrobial therapy for acute cholecystitis: Tokyo guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 83–90.
75. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al.: Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 431–455.
76. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al.: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1267–1284.
77. Chaudhuri A, Martinez-Martin P, Kennedy PG, et al.: EFNS guidelines on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol* 2008; 15: 649–659.
78. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al.: Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005; 111: e394–434.
79. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw zapobiegania, rozpoznawania i leczenia infekcyjnego zapalenia wsierdza: Wytyczne dotyczące zapobiegania, rozpoznawania i leczenia infekcyjnego zapalenia wsierdza (nowa wersja — 2009). *Kardiologia Polska* 2010; 68: 1 (Suppl. 1).
80. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al.: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1373–1406.
81. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al.: 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: e56–93.
82. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschaher JC, et al.: Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 325–327.
83. Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, et al.: Insufficient  $\beta$ -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2010; 14: R126.
84. Taccone FS, Laterre PF, Spapen H, et al.: Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2010; 14: R53.
85. Duszyńska W, Hurkacz M, Kowalska-Krochmal B, Kübler A: Ocena proponowanych dawek aminoglikozydów u pacjentów z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym—raport wstępny. *Sepsis* 2011; 4: 271–279.
86. Patanwala AE, Norris CJ, Nix DE, Kopp BJ, Erstad BL: Vancomycin dosing for pneumonia in critically ill trauma patients. *J Trauma* 2009; 67: 802–804.
87. Duszyńska W, Taccone FS, Switala M, Hurkacz M, Kowalska-Krochmal B, Kübler A: Continuous infusion of piperacillin/tazobactam in ventilator-associated pneumonia: a pilot study on efficacy and costs. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39: 153–158.
88. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J: Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomised trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 498–505.
89. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al.: Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 357: 463–474.
90. Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM, et al.: Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care* 2009; 13: R83.