

**UNIwersytet Jagielloński Collegium Medicum**

Ośrodek ds. kształcenia podyplomowego na Wydziale Farmaceutycznym UJ CM

Mgr farm. Anna Przybycień

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej

**„Monitorowanie stężenia antybiotyków (TDM) jako narzędzie optymalizacji skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii”.**

Kierownik specjalizacji: mgr farm. Agnieszka Datoń-Stala

## **Spis Treści**

<b>1.</b>	<b>Wstęp</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Założenia TDM</b>	<b>3</b>
<b>3.</b>	<b>Trochę historii</b>	<b>3</b>
<b>4.</b>	<b>Znaczenie TDM w farmakoterapii</b>	<b>4</b>
<b>5.</b>	<b>Pobieranie próbek</b>	<b>5</b>
<b>6.</b>	<b>Metody analityczne stosowane w TDM</b>	<b>5</b>
<b>7.</b>	<b>Parametry farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)</b>	<b>6</b>
<b>8.</b>	<b>Antybiotyki aminoglikozydowe</b>	<b>7</b>
<b>9.</b>	<b>Wankomycyna</b>	<b>12</b>
<b>10.</b>	<b>Podsumowanie</b>	<b>14</b>
<b>11.</b>	<b>Piśmiennictwo</b>	<b>14</b>

## 1. Wstęp

W praktyce klinicznej wymaga się coraz bardziej indywidualnego podejścia do pacjenta. W celu optymalizacji leczenia jednym z kluczowych narzędzi dla farmacji klinicznej jest **Therapeutic Drug Monitoring (TDM)**, czyli monitorowanie stężenia leków we krwi, nazywana również w polskim piśmiennictwie terapeutycznym monitorowaniem leków (TML)[8]. Metoda ta polega na oznaczaniu stężenia leku w surowicy lub osoczu pacjenta i ustalenie na tej podstawie indywidualnego schematu dawkowania w celu osiągnięcia efektu terapeutycznego przy możliwie najmniejszym ryzyku wystąpieniu działań niepożądanych[1].

## 2. Założenia TDM

Podstawowym założeniem TDM jest istnienie większej zależności między stężeniem leku we krwi a jego działaniem i toksycznością niż podaną dawką a jego działaniem. Ustalony na podstawie badań farmakokinetyczno-klinicznych zakres tego stężenia charakteryzuje się największym prawdopodobieństwem skuteczności działania leku, z jednoczesnym najmniejszym ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych[1,7].

## 3. Trochę historii

11 października 1990 roku na spotkaniu w Barcelonie w którym uczestniczyło 20-30 osób powstało **IATDMCT** (International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology).



W Polsce terapia monitorowana zaczęła rozwijać się pod koniec lat 70. W latach 80. powstało Towarzystwo Terapii Monitorowanej. Co roku odbywały się zjazdy Towarzystwa, na których prezentowano wyniki badań oraz wymieniano się doświadczeniami. Czasopismo Problemy Terapii Monitorowanej Kwartalnik Towarzystwa Terapii Monitorowanej powstało w 1990 r. i ukazywało się do 2011 r.



## 4. Znaczenie TDM w farmakoterapii

Wskazania do stosowania monitorowania stężenia leków we krwi (TDM)[2,7,8]:

- leki o wąskim indeksie terapeutycznym tj. małej różnicy między jego stężeniem toksycznym a terapeutycznym
- pacjenci u których leczenie jest trudne i długotrwałe
- brak działania terapeutycznego
- leki o farmakokinetyce nieliniowej (brak proporcjonalnej zależności między stężeniem a dawką)
- nasilone działania niepożądane
- duża zmienność międzysobnicza (wiek, genotyp)
- współistnienie chorób (schorzenia wątroby, niewydolność nerek, niewydolność krążenia)
- populacja pediatryczna
- jednoczesne stosowanie innych leków, co niesie ryzyko interakcji
- ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowych leków

Rutynowo w praktyce klinicznej w Polsce TDM stosuje się w przypadku ok. 15-20 leków.

W szpitalnictwie TDM dotyczy kilku grup leków tj.:

- Antybiotyków aminoglikozydowych (Amikacyna, Gentamycyna, Tobramycyna)
- Wankomycyny, Meropenemu, Linezolidu
- Glikozydów nasercowych ( Digoksyna)
- Leków przeciwpadaczkowych (Kwas walproinowy, Karbamazepina, Fenytoina, Fenobarbital)
- Leków przeciwnowotworowych (5-fluorouracyl, Metoreksat)
- Leków immunosupresyjnych (Takrolimus).

## 5. Pobieranie próbek

Do głównych założeń TDM należy odpowiednie pobieranie próbek. Należy upewnić się, że osiągnięto stan stacjonarny, a faza wchłaniania i dystrybucji zakończyła się. Stan stacjonarny uzyskuje się zazwyczaj po czasie odpowiadającym około 4–6 okresom półtrwania leku ( $t_{0,5}$ ). Liczba próbek zależy od rodzaju leku, jego okresu półtrwania oraz celu monitorowania. Jedną próbkę należy pobrać w stanie stacjonarnym, tuż przed podaniem kolejnej dawki (*trough concentration*, stężenie minimalne). Dwie próbki pobiera się w celu oznaczenia stężenia minimalnego i maksymalnego. Dzięki temu pozwala to na opracowanie takiego schematu dawkowania leku aby w stanie stacjonarnym jego stężenie mieściło się między minimalnym stężeniem działającym a minimalnym stężeniem toksycznym (zakres stężeń terapeutycznych)[7,8].

Umiejętna interpretacja wyniku stężenia leku we krwi, odniesienie go do innych czynników, takich jak stan kliniczny pacjenta, wiedza o leku a także wyniki badań dodatkowych, optymalizują terapię u indywidualnego chorego istotnie zmniejszając koszty leczenia, przy poprawie jego bezpieczeństwa.

## 6. Metody analityczne stosowane w TDM

Prowadzenie TDM wymaga stosowania odpowiednio czułych i dokładnych metod analitycznych pozwalających na szybkie i precyzyjne oznaczanie stężenia danego leku w materiale biologicznym. Wysoka czułość i selektywność tych metod pozwalają na oznaczanie bardzo małych stężeń leków w próbkach biologicznych o małej objętości. Jest to szczególnie ważne u dzieci, u których problemem może być pobranie krwi do analizy. Należą do nich[1,2]:

- Metody immunochemiczne- opierają się na reakcji antygen–przeciwciała i są szeroko stosowane w rutynowej diagnostyce
  - ❖ EIA (enzyme immunoassay)
  - ❖ CLIA (chemiluminiscent immunoassay)
  - ❖ RIA (radioimmunoassay)
- Metody chromatograficzne- służące do rozdzielenia mieszaniny na pojedyncze substancje i należą do najbardziej precyzyjnych technik stosowanych w TDM

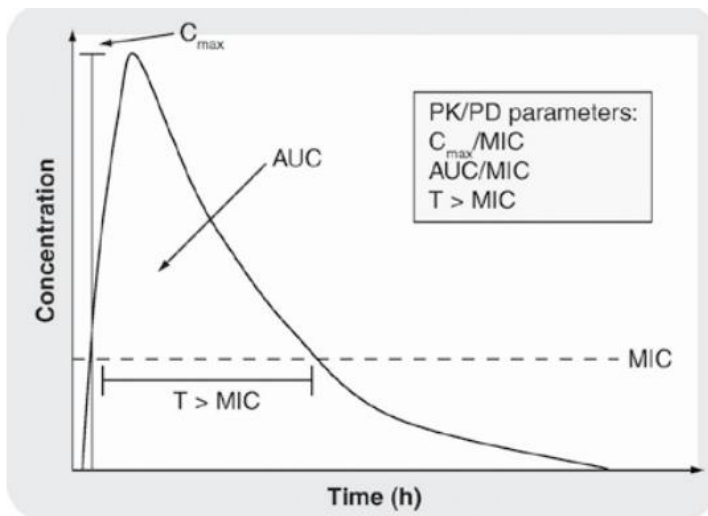
- ❖ HPLC-UV- wysokosprawna chromatografia cieczowa z detektorem UV
- ❖ HPLC-FL- wysokosprawna chromatografia cieczowa z detektorem fluorescencyjnym
- ❖ GC-MS- chromatografia gazowa
- ❖ LC-MS/MS- chromatografia cieczowa połączona z tandemową spektrometrią mas, obecnie metoda referencyjna w terapii monitorowanej stężeniem leku we krwi

## 7. Parametry farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Modele farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD) opisują zależność pomiędzy stężeniem leku w płynach ustrojowych (przede wszystkim we krwi) u danego pacjenta oraz innymi parametrami farmakokinetycznymi, a mierzalnym efektem działania tego leku na badany organizm. Kluczowe wskaźniki w TDM obejmują[5]:

- **C<sub>max</sub>/MIC** - stosunek maksymalnego stężenia leku uzyskanego po pojedynczej dawce - C<sub>max</sub> (mg/L) do minimalnego stężenia hamującego MIC, do antybiotyków o działaniu zależnym od stężenia (*ang. concentration-dependent killing*) należą m.in. antybiotyki aminoglikozydowe,
- **AUC<sub>24</sub>/MIC** - stosunek pola pod krzywą zależności zmian stężenia leku we krwi od czasu w ciągu 24 godz. – AUC<sub>24</sub> (mg·h/L) do MIC, antybiotyki zależne od stężenia z komponentą czasowo-zależną obejmują m.in. glikopeptydy (wankomycyna),
- **T >MIC (%)** - czas, w którym stężenie leku we krwi pozostaje powyżej MIC, do antybiotyków, których skuteczność jest determinowana czasem utrzymywania się stężenia powyżej MIC (*ang. time-dependent killing*) to m.in.: karbapenemy (meropenem), oksazolidynony (linezolid).

Zależność stężenia leku od czasu oraz podstawowe parametry farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)[5].



Źródło: *Anestezjologia i Ratownictwo* 2009; 3: 88-93.

## 8. Antybiotyki aminoglikozydowe

Antybiotyki aminoglikozydowe stanowią istotną grupę leków stosowanych w leczeniu ciężkich zakażeń bakteryjnych. Silnie działają na bakterie tlenowe, głównie na Gram-ujemne oraz niektóre Gram-dodatnie. Szczególnie silne działanie bakteriobójcze wykazują wobec szczepów takich jak *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Staphylococcus*. Tobramycyna jest szczególnie skuteczna w leczeniu zakażeń wywołanych *Pseudomonas aeruginosa*. Gentamycyna natomiast wykazuje dużą skuteczność wobec *Enterobacteriaceae*, a zwłaszcza dla rodzaju *Serratia spp.*. Posiadają niski potencjał indukowania oporności, choć duże ryzyko wywołania poważnych działań niepożądanych. Do najczęściej stosowanych należą[3,7]:

- gentamycyna
- amikacyna
- tobramycyna

Ponieważ antybiotyki aminoglikozydowe nie wchłaniają się po podaniu doustnym, są stosowane wyłącznie pozajelitowo. Najczęściej podaje się je w formie 30-minutowych wlewów dożylnych. Działania przeciwbakteryjne zależne jest od stężenia dlatego ważne jest osiągnięcie wystarczająco wysokiego stężenia w osoczu. Charakteryzuje ich długotrwały efekt

poantybiotyczny (*post antibiotic effect, PAE*), który może utrzymywać się nawet do 2-6 godzin. Za toksyczność antybiotyków aminoglikozydowych odpowiada ich kumulacja w głębokim kompartmentcie tkankowym do którego należą komórki słuchowe ucha oraz komórki kanalików nerkowych[1].

Do właściwości farmakokinetycznych antybiotyków aminoglikozydowych należy[2,9]:

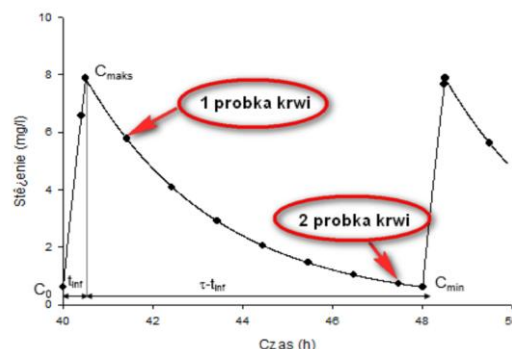
- rozpuszczalność w wodzie (leki hydrofilne)
- dobrze wchłaniają się po podaniu domięśniowym (maksymalne stężenie we krwi w ciągu 60-90 min)
- słabo przenikają przez błony biologiczne i osiągają małe stężenie we wnętrzu komórek
- wydalone z ustroju w postaci nie zmienionej (85-95%), głównie na drodze filtracji kłębuszkowej

Ze względu na wąski indeks terapeutyczny, znaczną zmienność farmakokinetyczną oraz ryzyko poważnych działań niepożądanych (oto- i nefrotoksyczność), aminoglikozydy są klasycznym przykładem leków wymagających terapii monitorowanej stężenia leku we krwi (TDM)[1].

#### Pobieranie próbek krwi do badań TDM[8]:

1. Wymagany stan stacjonarny u większości chorych ustala się po podaniu 3-4 dawek (czyli po ok.  $5 \times t_{0,5}$ )
2. Maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) - 0,5 h po zakończeniu wlewu (trwającego 30 lub 60 min)
3. Minimalne stężenie w osoczu ( $C_{min}$ ) mierzy się zwykle 0,5 h przed podaniem kolejnej dawki.

*Zmiany stężenia gentamycyny obserwowane we krwi chorego w czasie jednego przedziału dawkowania[1].*

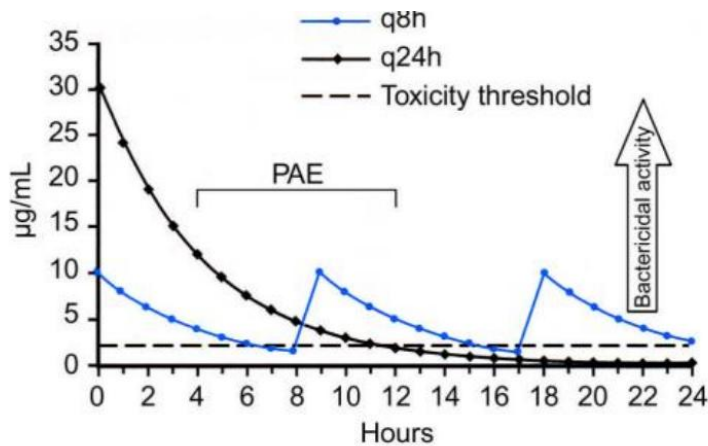


Opracowanie na podstawie: H. Derendorf, T. Gramatte, H. G. Schafer, A. Staab, red. wyd. pol. E. Wyska „Farmakokinetyka Podstawy i znaczenie praktyczne”, MedPharm, 2013.

Antybiotyki aminoglikozydowe powinny być dawkowane tak, aby osiągnęły wysokie stężenie maksymalne i możliwie niskie stężenie minimalne[1]:

- Dawkowanie standardowe (dwa lub trzy razy na dobę)
- Dawkowanie „pulsowe” (raz na dobę)

Stężenie *gentamycyny* w osoczu przy jednorazowym dawkowaniu raz na dobę lub co 8 godzin[10].



Źródło: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th edn. NY: McGraw Hill; 2001:1219–1238.*

W ostatnich latach zmienił się sposób dawkowania antybiotyków aminoglikozydowych. Wynikało to z 4 aspektów [1]:

1. Efekt poantybiotyczny- oznacza, że upływa kilka godzin od zakończenia eliminacji leku, zanim bakterie wznowiają wzrost w tym samym tempie jak przed podaniem dawki leku.
2. Oporność adaptacyjna- badania pokazały, że bakterie po ekspozycji na antybiotyki aminoglikozydowe rozwijają krótkotrwałą oporność trwającą kilka godzin, co skutkuje nieskutecznością podania kolejnej dawki w zbyt krótkich odstępach czasu.
3. Dystrybucja w tkankach antybiotyków aminoglikozydowych odbywa się za pomocą aktywnego mechanizmu transportowego o ograniczonej pojemności. Po wysyceniu tego mechanizmu, kumulacja ilości leku nie różni się istotnie po podaniu mniejszych i większych dawek.
4. Badania pokazują, że wysokie stężenia maksymalne antybiotyków, dają optymalny efekt farmakologiczny, natomiast niskie stężenie minimalne znacząco zmniejsza ewentualność działania toksycznego.

Wynika z tego, że dawkowanie antybiotyków aminoglikozydowych raz na dobę w postaci pulsów przynosi korzyści terapeutyczne [1].

Zakresy stężeń terapeutycznych antybiotyków aminoglikozydowych stosowanych w dawkach raz na dobę w TDM[3].

Antybiotyk	Gentamycyna/ Tobramycyna	Amikacyna
Cmin*	< 1 mg/L	< 5 mg/L
Cmax	15-25 mg/L	30-55 mg/L

Opracowanie na podstawie: E. Mui, *Stanford Health Care Aminoglycoside Dosing Guideline, 05/2012 reviewed 06/2021*.

Zakresy stężeń terapeutycznych aminoglikozydów stosowanych w dawkach podzielonych 2-3 razy na dobę w TDM[3].

Antybiotyk	Wskazanie	Stężenie maksymalne Cmax (mg/l)	Stężenie minimalne Cmin (mg/l)
Amikacyna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infekcje układu moczowego</li> <li>• Ciężka infekcja</li> <li>• Infekcja zagrażająca życiu</li> </ul>	15 - 20 20 - 25 25 - 30	< 4 - 8
Gentamycyna i Tobramycyna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infekcje układu moczowego</li> <li>• Ciężka infekcja</li> <li>• Infekcja zagrażająca życiu</li> </ul>	4 - 6 6 - 8 8 - 10	< 1 - 2

Opracowanie na podstawie: E. Mui, *Stanford Health Care Aminoglycoside Dosing Guideline, 05/2012 reviewed 06/2021*.

Parametrem PK/PD najlepiej charakteryzującym tą grupę antybiotyków jest **Cmax / MIC**, które powinno mieścić się w zakresie 8-10. Innym parametrem jest **AUC<sub>24</sub>/MIC** o zalecanych wartościach 80-100[5,8].

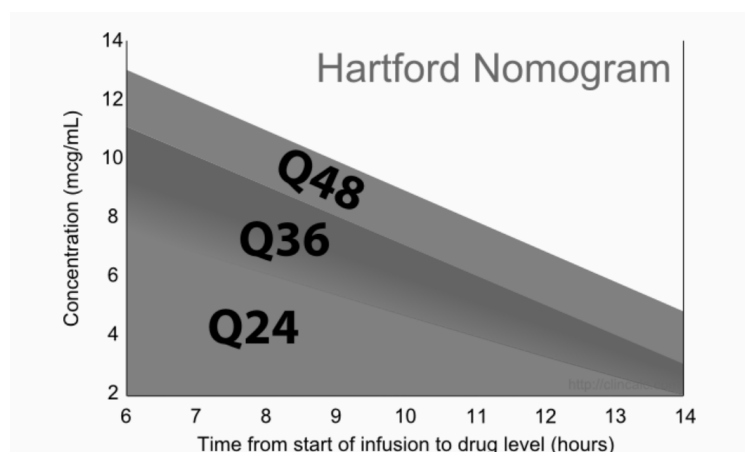
Do monitorowania terapii antybiotykami aminoglikozydowymi stosowanymi w wysokich dawkach raz na dobę znajduje zastosowanie metoda nomogramów: Nomogram Hartforda lub Nomogram Urban & Craig. Metoda z zastosowaniem nomogramu Hartforda polega na podawaniu antybiotyku aminoglikozydowego w stałej dawce, **7 mg/ kg** (gentamycyna/

tobramycyna) lub **15 kg mg/kg** (amikacyna). Metoda nie jest zalecana jeżeli Clcr jest mniejszy niż 30 [ml/min][3].

CrCL (mL/min)	Gentamicin / Tobramycin	Amikacin
≥ 60 mL/min	7 mg/kg Q24H	15 mg/kg Q24H
40 – 59 mL/min	7 mg/kg Q36H	15 mg/kg Q36H
30 – 39 mL/min	7 mg/kg Q48H	15 mg/kg Q48H
20 – 29 mL/min	Not recommended	Not recommended
< 20 mL/min	Not recommended	Not recommended
Hemodialysis	Not recommended	Not recommended

Opracowanie na podstawie: *E. Mui, Stanford Health Care Aminoglycoside Dosing Guideline, 05/2012 reviewed 06/2021.*

Nomogram Hartforda stosowany w dawkowaniu aminoglikozydów[4].



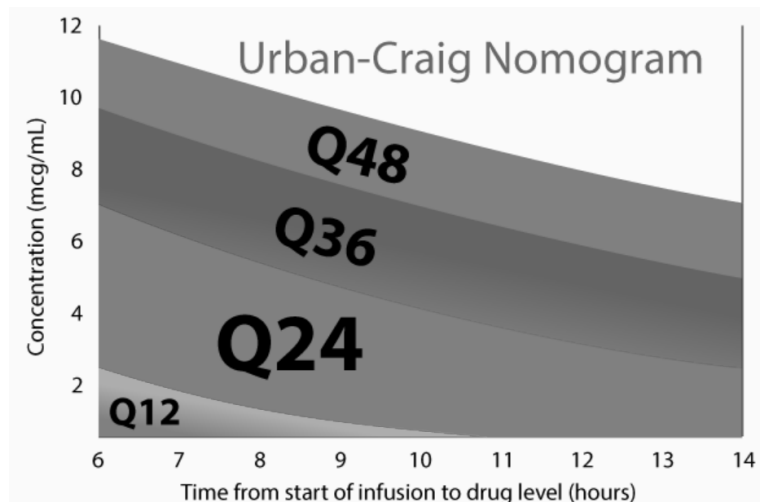
Źródło: <https://clincalc.com/Aminoglycoside/ExtendedIntervalNomograms.aspx>.

Monitorowanie terapii metodą nomogramu Urban & Craig opiera się na tych samych zasadach co metoda nomogramu Hartforda. Różnica polega na innej dawce gentamycyny i tobramycyny, która wynosi 5 mg / kg, dawkowanie amikacyny pozostaje bez zmian[3].

CrCL (mL/min)	Gentamicin / Tobramycin	Amikacin
≥ 60 mL/min	5 mg/kg Q24H	15 mg/kg Q24H
40 – 59 mL/min	5 mg/kg Q36H	15 mg/kg Q36H
20 – 39 mL/min	5 mg/kg Q48H	15 mg/kg Q48H
< 20 mL/min	Not recommended	Not recommended
Hemodialysis	Not recommended	Not recommended

Opracowanie na podstawie: *E. Mui, Stanford Health Care Aminoglycoside Dosing Guideline, 05/2012 reviewed 06/2021.*

Nomogram Urban & Craig stosowany w dawkowaniu aminoglikozydów[4].



Źródło: <https://clincalc.com/Aminoglycoside/ExtendedIntervalNomograms.aspx>.

## 9. Wankomycyna

Wankomycyna to glikopeptydowy antybiotyk stosowany głównie w leczeniu ciężkich zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-dodatnie, zwłaszcza MRSA (*ang. methicillin-resistant Staphylococcus aureus*). Powinien być używany jedynie w razie ciężkich zakażeń i braku skuteczności innych antybiotyków. Zakres stężeń terapeutycznych mieści się w granicach 10-40  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Antybiotyk ten często powoduje zaburzenia czynności nerek. W 80% jest wydalana przez nerki[1,2].

**Wskazaniami do monitorowania stężenia wankomycyny w surowicy są:**

- Populacja pediatryczna- noworodki, w tym szczególnie wcześniaki
- Osoby w podeszłym wieku
- Chorzy z niewydolnością nerek, oraz pacjenci dializowani
- Ciężkie zakażenia i pacjenci w stanie krytycznym (rozległe oparzenia, sepsa, obrzęk lub uraz)
- Ciężkie zakażenia MRSA
- Pacjenci przyjmujący inne leki o potencjale nefrotoksycznym

**Działania niepożądane wankomycyny[6]:**

- Zespół „czerwonego człowieka”- zaczerwienieniem skóry tułowia, karku i twarzy, połączone ze świądem. Reakcja taka może wystąpić w ciągu pierwszych minut

wlewu lub wkrótce po jego zakończeniu. Przyczyną jest uwalnianie histaminy przez wankomycynę. Należy prowadzić wlew dożylny w stężeniu nie większym niż 5-10 mg/ml, czas trwania wlewu - minimum 1 h oraz podać lek przeciwhistaminowy

- Działanie nefro-i/lub ototoksyczne- zwłaszcza podczas równoczesnego podawania innych leków o podobnym działaniu. Należy monitorować stężenia kreatyniny, mocznika; klirensu kreatyniny, eGFR Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego ototoksyczność występuje niezbyt często i ma zazwyczaj charakter przemijającej utraty słuchu
- Nagłe spadki ciśnienia krwi- należy monitorować ciśnienie krwi.

### **TDM wankomycyny stosowanej dożylnie**

Oznaczanie poziomu wankomycyny powinno być stosowane w każdym przypadku parenteralnego podania antybiotyku pacjentowi. Aktywność wankomycyny nie zależy od stężenia, a głównym parametrem wskazującym na skuteczność terapii jest iloraz pola powierzchni pod krzywą stężenie-czas (*ang. area under curve – AUC*) i minimalnego stężenia hamującego (*ang. minimum inhibitory concentration – MIC*) dla drobnoustroju docelowego ( $AUC_{24}/MIC$ ). Pożądane i docelowe wartości parametru PK/PD przyjmują wartość 400-600 mg·h/l [6].

Oznaczanie stężeń wankomycyny we krwi – pacjenci z prawidłową funkcją nerek - po 4-ej dawce próbkę krwi celem oznaczenia stężenia minimalnego ( $C_{min}$ ) leku należy pobrać 0,5h przed bezpośrednim podaniem kolejnej dawki (stan stacjonarny, ustala się po ok. 30 h od rozpoczęcia terapii). W przypadku ciężkich, zagrażających życiu zakażeń należy monitorować  $C_{min}$  uzyskiwane 0,5 h przed bezpośrednim podaniem kolejnej dawki oraz  $C_{max}$  uzyskiwane 0,5 h od zakończenia wlewu[6,8].

Zakres stężeń terapeutycznych wankomycyny - stężenia minimalne ( $C_{min}$ ) powinno być w zakresie **15-20 mg/l**[8].

Terapię rozpoczyna się od dawki nasycającej (tzw. *loading dose*), wyznaczonej na podstawie rzeczywistej masy ciała 25-30 mg/kg lub 15 mg/kg mc. przy niewydolność nerek. Dawka podtrzymująca (po 12 lub 24 h) 30 mg/kg w 2-3 dawkach podzielonych wg klirensu kreatyniny[5,8].

Kolejne pomiary i modyfikacje dawki konieczne są jeżeli nie uzyskano właściwego stężenia terapeutycznego, zastosowano nową dawkę, zmieniły się parametry czynnościowe nerek (eGFR) oraz w przypadku długotrwałej terapii (raz w tygodniu)[5].

## 10. Podsumowanie

TDM odgrywa istotną rolę w farmakoterapii, gdyż pozwala na racjonalny dobór dawki leku oparty na kryteriach farmakokinetycznych i klinicznych, a przez to na uniknięcie pozornej terapii lub nasilenia działań niepożądanych. Czynnikiem ułatwiającym wprowadzenie tej metody postępowania do praktyki klinicznej było zastosowanie nowoczesnych i czułych technik analitycznych co pozwoliło na monitorowanie stężenia leku we krwi z większą precyzją. Uwzględnienie wpływu zmienności genetycznej na działanie leku oraz jego farmakokinetykę otwiera nowe perspektywy dla optymalizacji farmakoterapii oraz rozwoju spersonalizowanego podejścia do leczenia [7,8].

## 11. Piśmiennictwo

1. H. Derendorf, T. Gramatte, H. G. Schafer, A. Staab, red. wyd. pol. E. Wyska „*Farmakokinetyka Podstawy i znaczenie praktyczne*”, MedPharm, 2013.
2. K. Orzechowska-Juzwenko „*Farmakologia Kliniczna Znaczenie w praktyce medycznej*”, Górnicki Wydawnictwo Medyczne, 2018.
3. E. Mui, Stanford Health Care Aminoglycoside Dosing Guideline, 05/2012 reviewed 06/2021.
4. ClinCalc. Aminoglycoside Extended Interval Nomograms [Internet]. Dostępne na: <https://clincalc.com/Aminoglycoside/ExtendedIntervalNomograms.aspx> (dostęp: 08.04.2026).
5. E. Szałek, H. Tomczak, P. Smuszkiewicz, A. Kamińska, E. Grześkowiak, M. Skóra „*Podstawowe wskaźniki PK/PD stosowane w antybiotykoterapii*”, *Anestezjologia i Ratownictwo*, 2009:88-93.
6. J. Jędrzejczyk „*TERAPIA MONITOROWANA STĘŻENIEM WANKOMYCYN Y U PACJENTÓW ODDZIAŁU INTENSYWNEJ TERAPII*”, *Forum Zakażeń*, 2022;13(5):191–198.
7. Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE. „*Applied pharmacokinetics & pharmacodynamics. Principles of therapeutic drug monitoring*”, Lippincott Williams & Wilkins, wydanie IV, 2006.
8. J. Szymura-Oleksiak, A. Cios, A. Gonciarz „*Terapia monitorowana stężeniem leku we krwi u dzieci*”, *Pediatr Dypl.* 2013;17(1):64-70.
9. Bland CM, Pai MP, Lodise TP. „*Reappraisal of Contemporary Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles for Informing Aminoglycoside Dosing*”. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2018;38(12):1229-1238.
10. Goodman & Gilman’s *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th edn. NY: McGraw Hill; 2001:1219–1238.

