



PERORÁLNÍ ANTIBIOTIKA

**ÚČINNÉ A BEZPEČNÉ
DÁVKOVÁNÍ PODLE
FARMAKOKINETICKÝCH
A FARMAKODYNAMICKÝCH
ZÁSAD**

I. vydání

Názory vyjádřené v této publikaci nemusí vyjadřovat stanovisko
vzdělávacího střediska MEDIFORUM nebo společnosti GlaxoSmithKline, s. r. o.
Připravilo vzdělávací středisko MEDIFORUM, vydalo nakladatelství Maxdorf s. r. o.

Všechna práva jsou vyhrazena.

Žádná část této publikace nesmí být reprodukována,
uchováána ve vyhledávacím systému
nebo převedena do jiné podoby
bez předcházejícího souhlasu majitele autorských práv.

MEDIFORUM 2005

MEDIFORUM, Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4

Tel.: 222 001 111

Fax: 261 220 253

www.mediforum.cz

Copyright © GlaxoSmithKline s. r. o.

ISBN 80-7345-068-2

AUTORSKÝ KOLEKTIV

Autor:

MUDr. Josef Šedivý, CSc.

Spolupracovníci:

RNDr. Eva Chmelařová

MUDr. Igor Karen

MUDr. František Kulič

Doc. MUDr. Jan Příborský, CSc.

RNDr. Věra Toršová

Recenzenti:

Doc. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.

MUDr. Bohumil Seifert

OBSAH

Úvod	5
Indikace antibiotické terapie	6
Kritéria účinnosti antibiotik	7
Osud léčiva v organismu a základní farmakokinetické parametry	9
Individuální úprava dávkování antibiotik	13
Literatura	17
Seznam použitých zkratk	18
Pracoviště a kontakty autora a spolupracovníků	19

ÚVOD

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

cílem mého editoriale není odborné pojednání o racionalitě a indikacích antibiotik, o tom pojednává celý následující materiál, ale spíše jde o pohled praktického lékaře na současný stav.

Od druhé poloviny minulého století byla dána lékařům vyspělých zemí tohoto světa do rukou mocná zbraň proti různým druhům bakteriálních infekcí, a to antibiotika (ATB). Jak šel čas a vyvíjely se další a další ATB až do současné doby, tak bohužel ruku v ruce se vyvíjela i odolnost bakterií proti těmto antibiotikům a je nutno konstatovat, že tato spirála není nekonečná, což se v praxi můžeme přesvědčovat prakticky každý den, když dostáváme výsledky ze spádových mikrobiologických laboratoří s nálezem citlivosti respektive „necitlivosti“ na různé druhy nalezených bakterií v tom či onom námi odebraném biologickém materiálu od našich pacientů. Je smutné, ale zároveň alarmující, že rezistence k ATB ze strany bakterií stoupá a stoupá a bohužel to není jen vlivem opakovaného podávání, kdy bakterie má možnost si časem vytvořit obranné mechanismy (např. betalaktamázy, penicilinázy apod.), ale někdy velmi iracionálního postupu či alibismu ze strany lékařů, někdy bohužel, ale i nátlakem ze strany pacientů, vyžadujících antibiotika. Opakovaně vidíme podání ATB na respirační virové infekty, opakovaně vidíme ATB podávané v dávkách nižších než je doporučeno, či nedostatečně dlouhou dobu, opakovaně vidíme podání nevhodného ATB na tu danou infekci, kde by bylo vhodnější jiné ATB, mnohdy je léčba naopak ATB předčasně ukončena ze strany pacienta špatnou compliancí, či někdy jen lékařem, aby neměl vysoké náklady na preskripci u zdravotní pojišťovny. Toto všechno nahrává rychlejšímu nárůstu rezistence ze strany mikrobů na současná antibiotika.

Domnívám se ale, že celá řada mých kolegů, jak z řad praktických lékařů, tak i z jiných oborů, velmi racionálně uvažuje a indikuje ATB uvážlivě na tu či onu bakteriální infekci.

Jsem velmi rád, že mohl vzniknout předložený materiál pojednávající o farmakokinetice, farmakodynamice, indikačním řádu ATB. Je to zároveň materiál, který pojednává a srovnává z různých úhlů pohledu co se vlastně s ATB v organismu děje, jak je metabolizováno, vylučováno, pojednává ale i o individuálním dávkování atd.

Vzhledem k tomu, že problém rezistence ATB je velmi, velmi aktuální, nezbývá nám nic jiného, než racionálně indikovat antibiotika, průběžně se v tomto problému vzdělávat, neboť do budoucna by se mohlo stát, že generace našich nástupců – lékařů by nás mohla právem kritizovat za špatné zacházení s velmi cennými zbraněmi, kterými antibiotika opravdu jsou.

MUDr. Igor Karen
Člen výboru SVL ČLS JEP
Odborný garant pro ATB politiku a infektologii

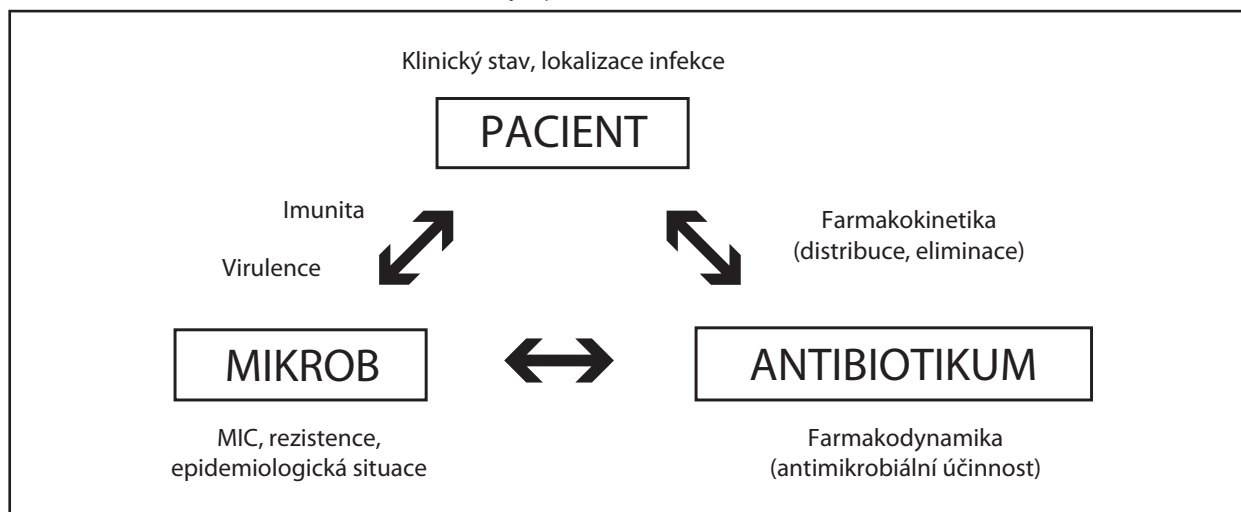
INDIKACE ANTIBIOTICKÉ TERAPIE

Antimikrobiální látky jsou ordinovány velmi často, ale mnohdy jsou podávány neindikovaně (např. při virových onemocněních), bez znalosti citlivosti původce infekce na léčivo či epidemiologické situace a stavu rezistence mikrobů. Často jsou nesprávně dávkovány, např. bez přihlídnutí k sníženým eliminačním schopnostem nemocného. Nesprávná léčba těmito látkami je přitom nejen neúčinná a neekonomická, ale může vést k nežádoucím účinkům a přispívá k šíření rezistentních kmenů mikrobů.

Všeobecně se doporučuje odpovědět už před výběrem antibiotika (ATB) na následující otázky [1]:

- Je ATB vůbec indikováno? Jsou přítomny klinické známky bakteriální infekce? *Urgentnost situace.*
- Byl proveden odběr biologického materiálu na mikrobiologické vyšetření? *Zejména u epidemiologicky závažných infekcí, u imunokomprimovaných nebo onkologických pacientů, po selhání předchozí léčby.*
- Které mikroorganismy jsou nejpravděpodobnějšími původci infekce? *Zvážit věk nemocného, tíži jeho onemocnění, epidemiologickou situaci.*
- Které dostupné ATB je nejvýhodnější? *Šířka spektra, baktericidní či bakteriostatický účinek, farmakokinetika léčiva a možnost distribuce ATB do infekčního ložiska, nezbytnost hospitalizace, cena léku. Vývoj rezistence mikroba k uvažovanému léčivu v konkrétním regionu.*
- Existují nějaká omezení, která by měla být vzata v úvahu při výběru léku pro konkrétního nemocného? *Alergie na léčivo v anamnéze, genetické faktory, těhotenství/laktace, omezené renální a jaterní funkce, imunitní schopnosti nemocného, toxicita, nežádoucí účinky, interakce se současně podávanými léky.*
- Jaké zvolit dávky ATB a dávkové intervaly při zvolené aplikační cestě? *Neprodlužovat nadměrně dávkové intervaly u ATB, jejichž antibakteriální účinek je závislý na době expozice.*
- Je třeba změnit počáteční empirickou terapii v cílenou ATB terapii podle výsledku mikrobiologického nálezu? *Příp. konzultace spádového Antibiotického střediska.*
- Jak dlouho ATB podávat? *Nebezpečí selekce rezistentních bakterií při prolongovaném léčení.*

Obrázek 1. Schéma interakcí mezi nemocným, mikrobem a antibiotikem



KRITÉRIA ÚČINNOSTI ANTIBIOTIK

Antibiotika v běžně používaných dávkách a při dosahovaných koncentracích mají účinek baktericidní nebo pouze bakteriostatický. Příklady baktericidních a bakteriostatických ATB při běžném dávkování v ambulantní praxi uvádí tabulka 1.

Tabulka 1. Příklady baktericidních a bakteriostatických ATB [1]

Baktericidní ATB	Bakteriostatická ATB
peniciliny cefalosporiny fluorochinolony metronidazol	makrolidy klindamycin tetracykliny

Kritéria účinnosti ATB terapie jsou jednak klinická (vymizení zánětlivých příznaků), jednak mikrobiologická (eradikace původce infekce).

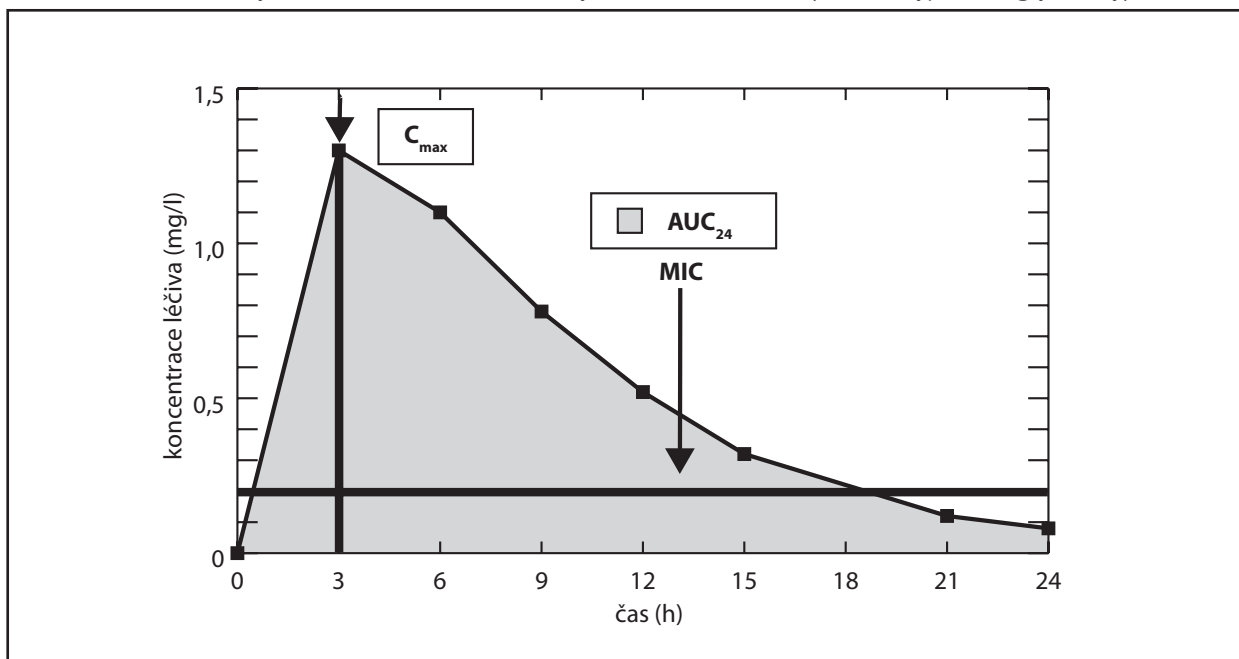
Podle pozorovaného průběhu antimikrobiálního účinku se ATB dělí do dvou skupin [2] (tabulka 2).

První skupina ATB (např. aminoglykosidy, fluorochinolony, metronidazol) vykazuje víceméně lineární zvyšování baktericidního účinku v závislosti na koncentraci léčiva až do řádově 100násobku minimální inhibiční koncentrace (MIC) mikroba. Účinku těchto ATB se dostalo pojmenování „závislý na koncentraci“. Se vzestupem aktuální koncentrace léčiva v místě jeho antimikrobiálního působení se také zrychluje úhyn mikrobů. Za zástupné kritérium účinku, sledovatelné již během terapie, se u těchto léčiv považuje poměr plochy pod křivkou koncentrací léčiva ve 24hodinovém úseku k MIC mikroba (AUC_{24}/MIC), event. poměr maximální dosažené koncentrace po podání dávky léku k MIC (C_{max}/MIC).

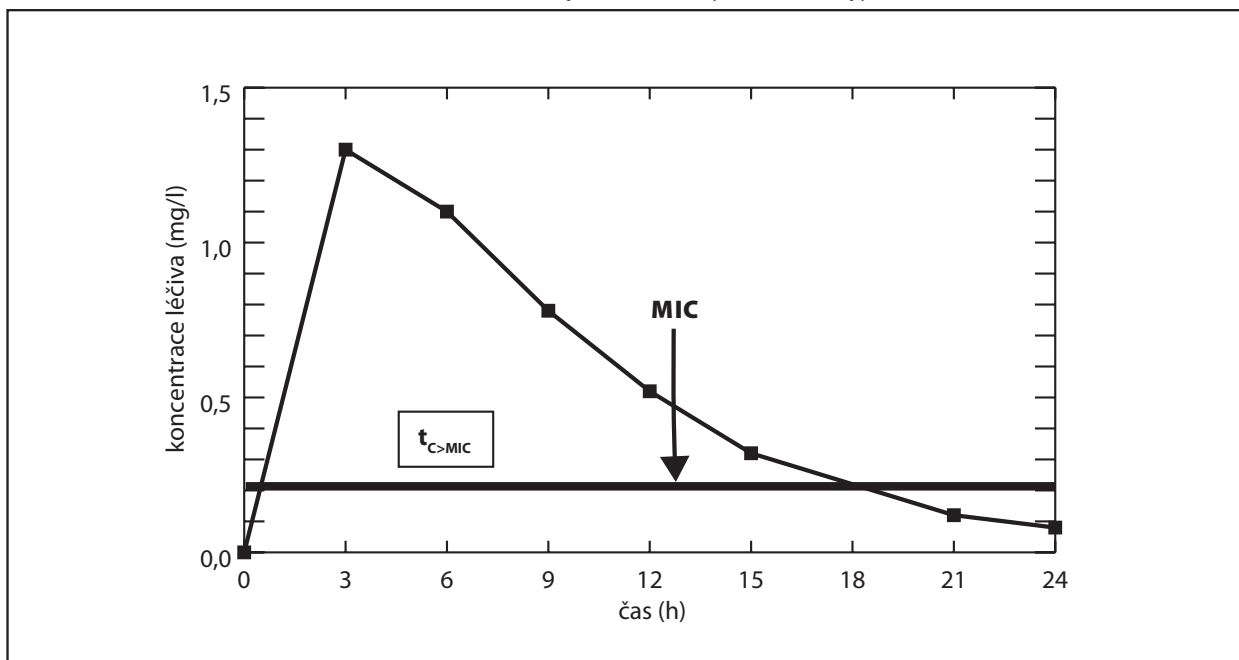
Tabulka 2. Příklady ATB podle charakteru jejich účinku [2]

Účinek ATB závislý na koncentraci	Účinek ATB závislý na čase
aminoglykosidy fluorochinolony metronidazol azithromycin	peniciliny cefalosporiny makrolidy (kromě azithromycinu)

Obrázek 2. Parametry účinnosti antibiotik závislých na koncentraci (chinolony, aminoglykosidy)



Obrázek 3. Parametr účinnosti antibiotik závislých na čase (betalaktamy)

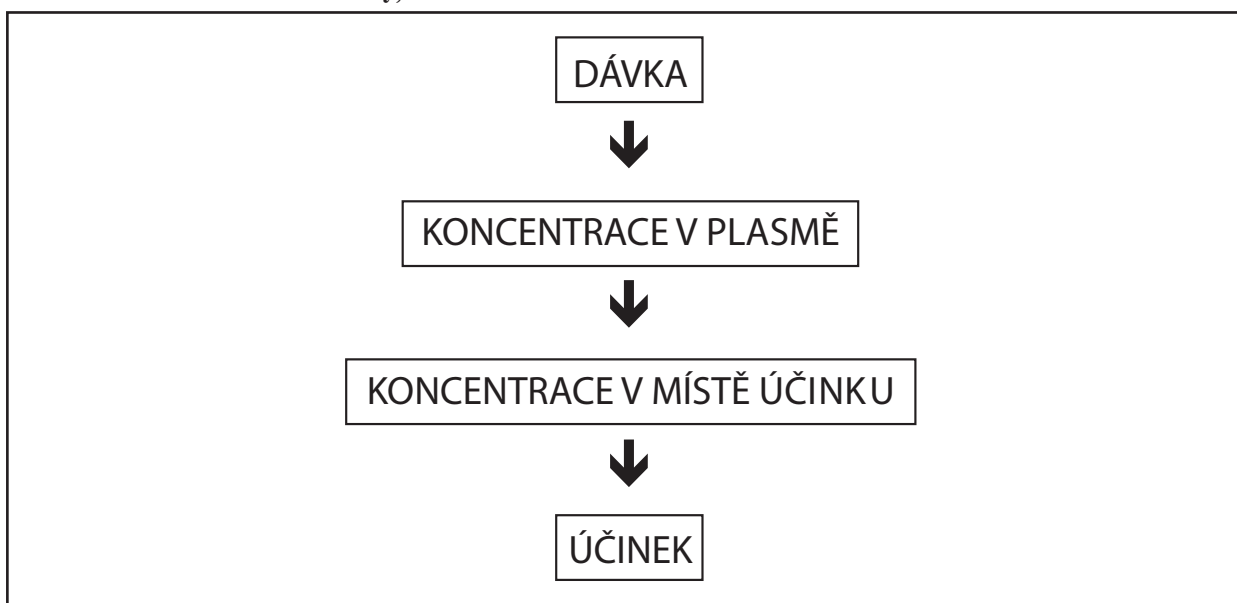


Druhá skupina ATB, k nimž patří např. všechna betalaktamová antibiotika, dosahuje svého maximálního antibakteriálního účinku již v koncentracích kolem 4násobku koncentrací odpovídajících MIC mikroba [3]. Usilovat o vyšší koncentrace není nutné, protože účinnost léčiva se tím nezvýší. Protože pro predikci účinnosti těchto ATB je důležitá doba expozice dostatečným koncentracím léčiva (a nikoli výška vrcholových koncentrací), ustálilo se označení této skupiny léčiv za „závislé na čase“. Není to označení příliš šťastné, protože i účinek těchto ATB závisí na aktuální koncentraci léčiva, samozřejmě jen do té doby, než je dosaženo limitu účinnosti. Za zástupné kritérium účinnosti se považuje doba, resp. podíl dávkového intervalu, pokrytý koncentracemi nad hodnotou MIC mikroba ($t_{C>MIC}$) [4].

Inhibice růstu mikrobů může přetrvávat i po snížení koncentrací léčiva v krvi pod hodnotu MIC. Tento účinek se označuje jako **postantibiotický efekt**. Zatímco u penicilinů a cefalosporinů je jeho trvání zanedbatelné, u aminoglykosidů nebo fluorochinolonů může být klinicky významný.

OSUD LÉČIVA V ORGANISMU A ZÁKLADNÍ FARMAKOKINETICKÉ PARAMETRY

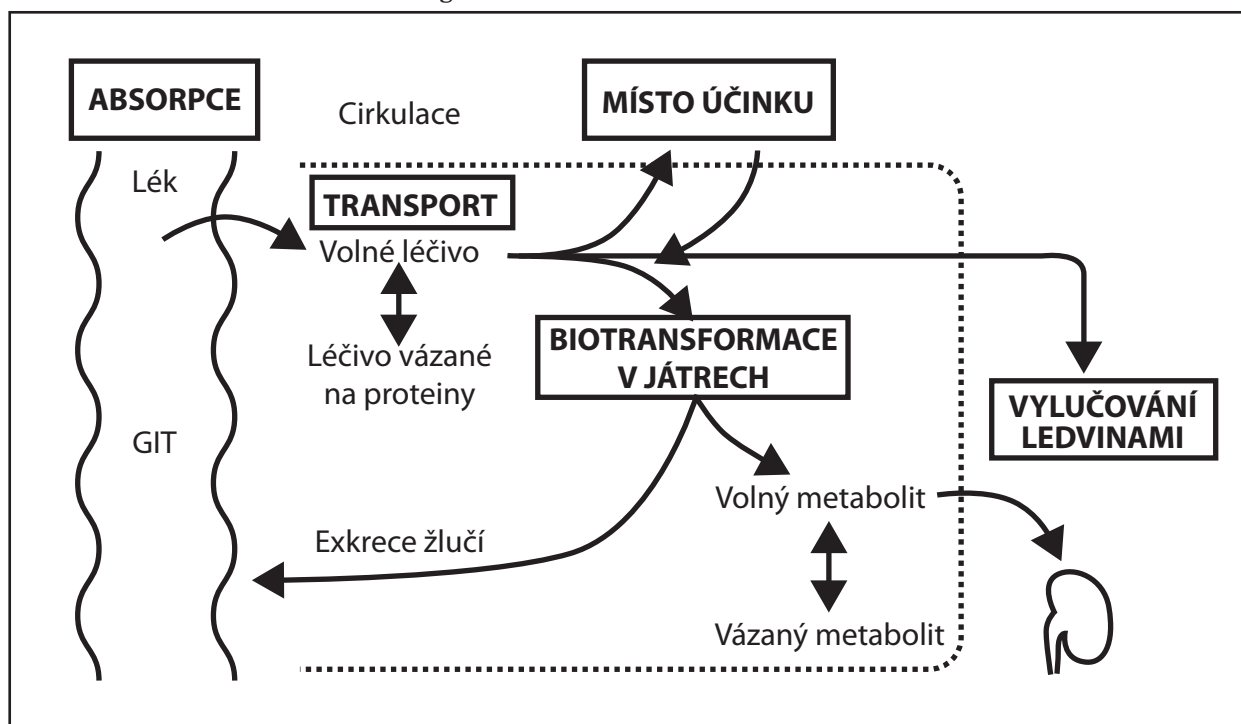
Obrázek 4. Schéma vztahu dávky, koncentrace léčiva a účinku



Účinek ATB závisí na koncentraci léčiva v místě infekce, ale zde ji obvykle nemůžeme měřit. Spoléháme-li na to, že při opakovaném podávání léku se poměr mezi tkáňovými a krevními koncentracemi ATB ustálí, pak můžeme průběžně hrubě odhadovat účinek terapie např. podle aktuálních koncentrací ATB v krvi. Naproti tomu velikost podané dávky léku nekoreluje tak těsně s účinkem a nejsou výjimkou případy, kdy dávky léku, dosahující téhož účinku, se liší u různých jedinců o dva řády (tj. stokrát). Do obecných doporučených dávkových schémat se sice promítají průměrné populační kinetické parametry léčiva, ale nemohou reflektovat konkrétní situaci nemocného, např. vlivy zhoršené distribuce léčiv v organismu při onemocnění, vlivy interakcí mezi současně podanými léčivy a vliv snížené funkce eliminačních orgánů.

Farmakokinetika ATB a antimikrobiálních chemoterapeutik se řídí stejnými zákonitostmi jako farmakokinetika jiných léčiv. Pro predikci úspěšnosti terapie infekce je i u vnímavých bakterií k příslušnému ATB důležitá informace o distribuci a průniku léčiva k místu infekce. Je zřejmé, že infekce bude hůře terapeuticky ovlivnitelná v ischemizované oblasti než v oblasti dostatečně zásobené krví s baktericidními látkami. Většina bakterií ve tkáních je přítomna v **extracelulární** tekutině (např. streptokoky, stafylokoky, hemofilu, moraxely). V případě **intracelulární** lokalizace bakterií (např. chlamydie, mykoplasmy) je výhodné použít ATB, která lépe pronikají do buněk (makrolidy, fluorochinolony, tetracykliny, klindamycin, kotrimoxazol, metronidazol). K základním kinetickým parametrům, definujícím průběh koncentrací léčiva v čase po jeho aplikaci, můžeme zařadit clearance, eliminační poločas a distribuční objem léčiva, biologickou dostupnost extravaskulárně podaného léku, procento léčiva vyloučené v aktivní formě do moči a procento léčiva vázané na bílkoviny. Se znalostí individuálních kinetických parametrů lze odhadnout optimální dávky léku a vhodný dávkový interval k zajištění účinných koncentrací léčiva.

Obrázek 5. Schéma osudu léčiva v organismu



Absorpce

Už absorpce antibiotika z místa aplikace může být ovlivněna základním onemocněním. Ke vzdálenému místu působení se nejrychleji dostane parenterálně aplikované léčivo, což vede ke spolehlivějším výsledkům než v případě perorálního podávání. Intravenózně aplikovaná ATB se dostávají přímo do systémové cirkulace a s krví do jednotlivých tkání a k místu infekce, zatímco rychlost a množství absorbovaného léčiva po perorálním podání mohou ovlivňovat mj. potrava a její složky, současně podané léky, gastrointestinální funkce, stáza v portálním řečišti a množství léčiva inaktivovaného už při prvním průchodu játry. **Biologická dostupnost** je pak definována jako podíl podané dávky léčiva, která se v nezměněné formě dostane do systémové cirkulace (ve srovnání s dávkou léčiva podanou intravenózně).

Distribuce

Důležité jsou údaje o distribuci léčiva v organismu. **Distribuční objem** je fiktivní parametr, vyjadřující velikost prostoru, ve kterém je léčivo (jakoby homogenně) rozptýleno. Je-li léčivo distribuováno pouze v intravazální tekutině a nikde se neváže, pak jeho distribuční objem u dospělého odpovídá zhruba 6 litrům. Vysoká vazba léčiva v periferních tkáních obrovsky zvyšuje hodnotu parametru, vypočítaného ze sérových nebo plasmatických koncentrací. Tento parametr, často vyjadřovaný ve vztahu k hmotnosti nemocného, je přesto zatížen obrovskou variabilitou, kterou lze jen obtížně odhadnout [5]. (Spolehlivou pomůckou pro individuální optimalizaci dávkování léku s úzkým terapeutickým rozmezím a bez možnosti změření konečného účinku je vlastně jen skutečně změřená koncentrace léčiva po známé dávce léku.) Na průniku jednotlivých ATB přes membrány se uplatňuje mj. i velikost jejich **vazby na bílkoviny**, protože jen volná, na bílkoviny nevázaná frakce léčiva může pronikat přes membrány a být tam antimikrobiálně účinná. Některé tkáně jsou zajištěny proti průniku nežádoucích látek zvláštním mechanismem a hematoencefalická bariéra je v této souvislosti nejznámější. Jen málo ATB projde alespoň v malé míře přes tuto překážku i v případě zánětlivě změněných mozkových plen. Zajímavá je distribuce makrolidových ATB uvnitř migrujících fagocytů až do infekcí postižených tkání a do buněk, v nichž dochází k lýze fagocytů a uvolnění ATB přímo v centru infekce.

Přestup ATB přes **placentu** a riziko fetální nebo orgánové toxicity po podávání některých léčiv vyžaduje individuální zvážení poměru přínosu terapie a jejího rizika. Teratogenní nebo embryotoxické účinky byly u zvířat dokumentovány po podávání např. tetracyklinů, chinolonů, aminoglykosidů, trimethoprimu, nitrofurantoinu, chloramfenikolu nebo sulfonamidů. Za bezpečná ATB po dobu celého těhotenství jsou považovány jen peniciliny a cefalosporiny, báze erythromycinu, spiramycin a ve 2. a 3. trimestru těhotenství ještě klindamycin [6].

Omezené údaje jsou o přestupu ATB do **mléka** (viz tabulka 3). Toxicitu u kojenčů by mohly vyvolat kotrimoxazol či tetracykliny podávané matce. Riziko představují metronidazol, chinolony, imipenem a chloramfenikol podané kojící matce – při jejich nezbytném podávání se doporučuje kojení přerušit. Perorálně je možno při kojení podávat jen peniciliny, cefalosporiny, klindamycin, z virostatik aciklovir.

Tabulka 3. Přestup ATB do mléka (upraveno podle [1] a [7])

Poměr koncentrací mateřské mléko: plasma	Antibiotikum
~100 %	chinolony, tetracykliny, metronidazol
<10 %	peniciliny, cefalosporiny, aminoglykosidy

Eliminace

Eliminace podaného léčiva je obvykle charakterizována **eliminačním poločasem**, tj. dobou, za kterou klesne plasmatická koncentrace léčiva na polovinu své původní hodnoty. Další parametr, **clearance**, představuje objem plasmy očištěné od dané látky v určitém čase. Na její velikosti se podílí jak metabolismus léčiva, tak jeho vylučování z organismu. Celková clearance je součtem hodnot jednotlivých tkáňových clearance.

Při snížení renálních funkcí je třeba upravovat dávkování těch ATB, která jsou převážně eliminována ledvinami. Případná úprava dávkování léků při snížené funkci ledvin se většinou provádí v závislosti na **procentu léčiva vyloučeného v aktivní formě do moči** (viz tabulka 5) a hodnoty aktuální glomerulární filtrace přesto, že se na eliminaci mnohých ATB významně podílí i tubulární sekrece (např. u penicilinu) a reabsorpce léčiva. Následující tabulka 4 uvádí perorální ATB s převažující hepatální eliminací a s převažující renální eliminací. Mezi ATB volby při výrazně snížené hodnotě renální clearance se zařazují betalaktamy (u nich vyšší hladiny nevedí), doxycyklin, makrolidy, metronidazol. Některé kinetické parametry vybraných ATB jsou uvedeny v následující tabulce 5.

Tabulka 4. Hlavní cesty eliminace antibiotik ([1], str. 1079)

ATB primárně eliminovaná játry a žlučí	ATB převážně eliminovaná ledvinami
doxycyklin	peniciliny
makrolidy	cefalosporiny
klindamycin	tetracyklin
chloramfenikol	trimethoprim
metronidazol	flukonazol
ketokonazol	

Tabulka 5. Průměrné populační kinetické parametry perorálních ATB

(upraveno podle [1], [8], [9], [10], [11], [12])

ATB	$t_{1/2el.}$ (h)	V_{d-ss} (l/kg)	Vazba (%)	Renální eliminace (%)
penicilin G, V	0,4-0,6	0,3-0,4	40-50	70-80
amoxicilin	1,2-1,5	0,3-0,4	17	70-85
ampicilin	~1,5	0,2-0,3	18	~80
oxacilin	0,5-0,8	0,12-0,24	93	80
cefalexin	0,8-1,0	0,26-0,38	15	90-96
cefaklor	0,6-0,8	0,36	25-80	60-80
cefadroxil	1,5	~0,4	15-20	90
cefprozil	~1,3	0,23	36	60
cefuroxim	1,1-1,3	0,22-0,8	33-50	>90
erythromycin	1,6	0,78	84	12-15
spiramycin	5	< 10	10	12
roxithromycin	10-12	3-3,7	90-96	< 15
klarithromycin	3-7	2,6	40-70	20-40
azithromycin	40-68	25-40	7-50	12
klindamycin	2,9	1,1	94	13
doxycyklin	16	0,75	88	41
ciprofloxacin	3,3	2,2	40	50
ofloxacin	5,7	~1,8	25	64
pefloxacin	~10	~1,8	30	10
norfloxacin	3-4	1,5	15	~30
metronidazol	~8	0,6-0,8	<20	~10
kotrimoxazol	10/10	0,26/1,6	53/37	14/63

kotrimoxazol = sulfamethoxazol + trimethoprim v poměru 5:1

INDIVIDUÁLNÍ ÚPRAVA DÁVKOVÁNÍ ANTIBIOTIK

Tam, kde je to možné, se dávkování ATB řídí klinickým nálezem. Objektivní klinický obraz infekce, zasahující např. hlubší struktury, však nemusí být dostatečně spolehlivý k bezprostřední úpravě terapie. Ani laboratorní známky zánětu nemusí spolehlivě korelovat s průběhem nemoci a jejich vysoká variabilita a dynamika v čase obvykle nedovolují jejich využití k bezprostřední úpravě dávkování léků.

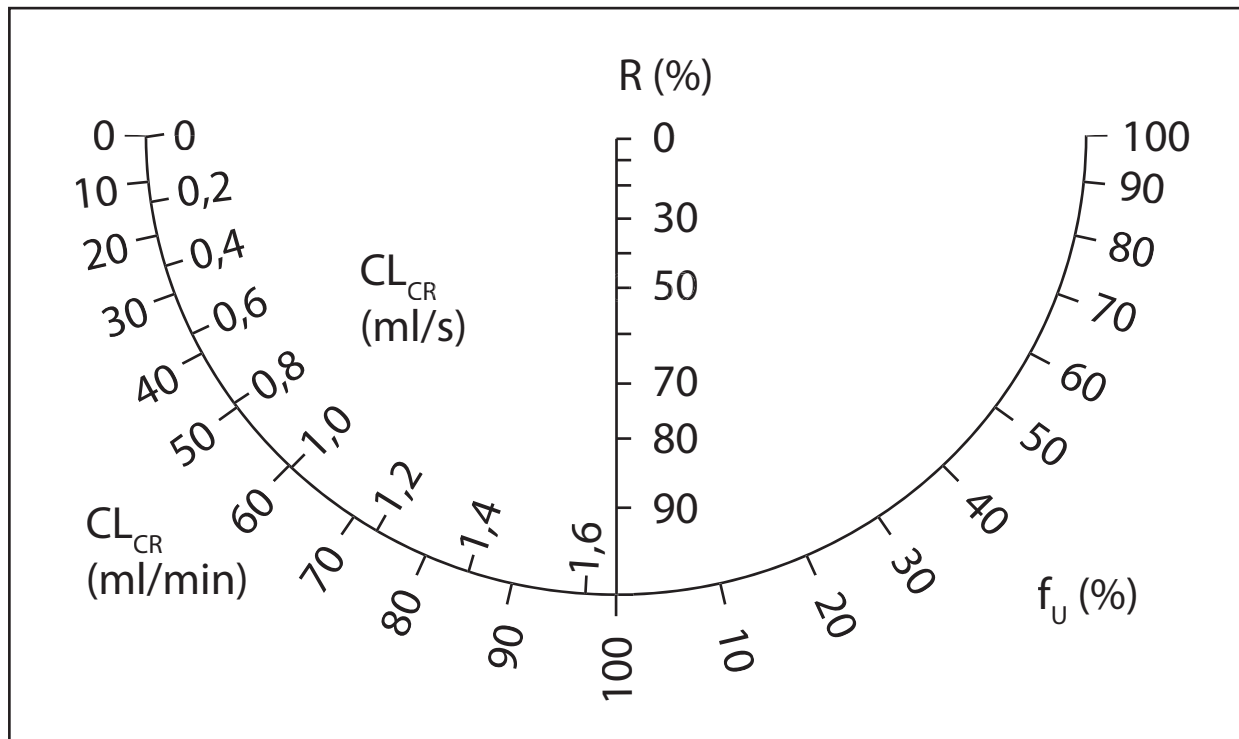
Existuje řada pomůcek, tabulek a nomogramů, s jejichž použitím lze odhadovat úpravu dávkování léků při snížení renálních funkcí podle hodnoty clearance kreatininu (CL_{CR}) a procenta dávky vyloučené do moči (f_U). Jednoduchý nomogram, převzatý z práce Janků [13], udává redukční poměr, na kolik procent máme redukovat obvyklou dávku léku (viz obrázek 6).

Příklad:

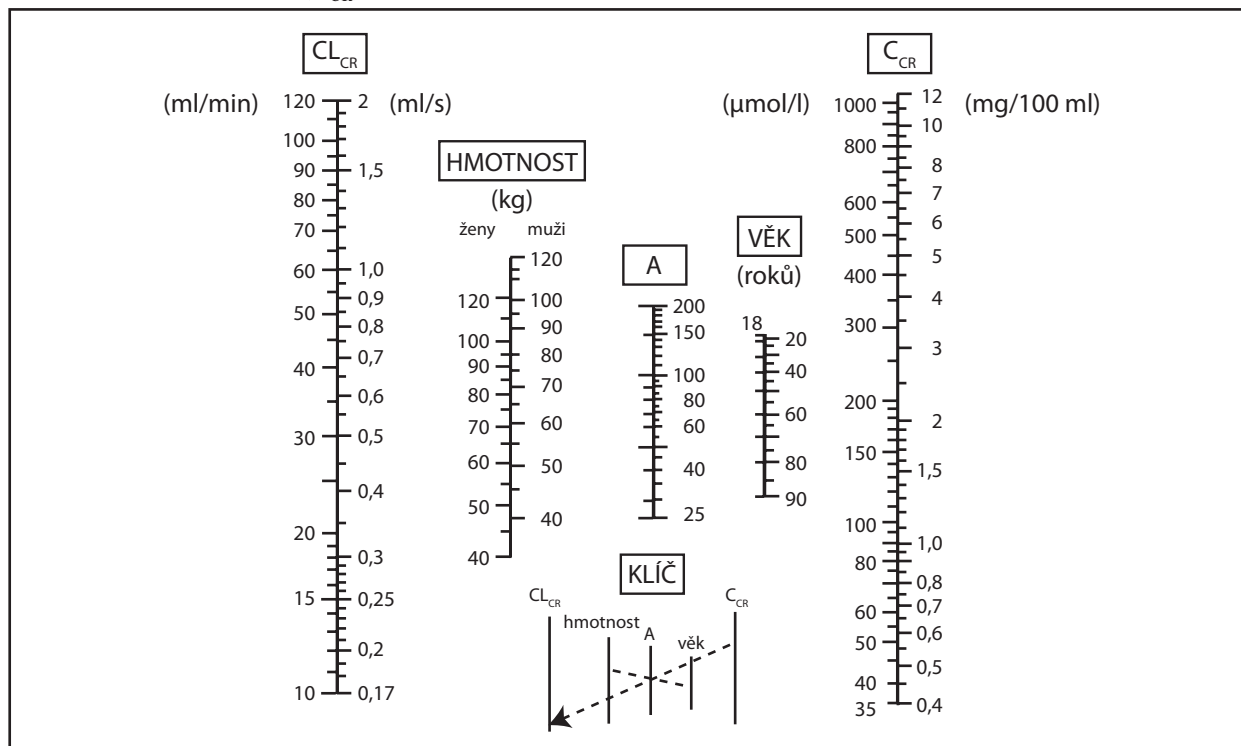
Nemocnému s clearance kreatininu $CL_{CR}=0,25$ ml/s chceme podávat cefuroxim axetil. Léčivo se vylučuje renálně (f_U) z více než 90 %, proto průměrnou denní dávku léku (1000 mg) redukuje na $R=25$ %, tzn. nemocnému podáme denně pouze 250 mg cefuroximu v podobě axetilu.

V následující tabulce 6 jsou pak uvedeny odhady průměrných dávek perorálních ATB při renálním selhávání.

Obrázek 6. Nomogram pro úpravu dávek léku při snížení renálních funkcí [13]



Obrázek 7. Nomogram k určení hodnoty clearance kreatininu (CL_{CR}) podle věku, hmotnosti, pohlaví a hodnoty kreatininemie (C_{CR}) [13]



Tabulka 6. Doporučené dávky perorálních ATB pro dospělé při renálním selhávání (upraveno podle [8] a [14])

ATB	CL_{CR} norm.	$CL_{CR} \sim 1$ ml/s	$CL_{CR} \sim 0,5$ ml/s	$CL_{CR} < 0,2$ ml/s	Přídavek po HD
penicilin V	500 mg/6 h	500 mg/6 h	400 mg/6 h	250 mg/8 h	+250 mg po HD
amoxicilin	500 mg/8 h	500 mg/8 h	500 mg/12 h	500 mg/24 h	+500 mg po HD
amoxicilin + klavulanát	500+125 mg/8 h	500+125 mg/8 h	500+125 mg/12 h	500+125 mg/24 h	+500+125 mg po HD
ampicilin + sulbaktam	750 mg/8 h	750 mg/12 h	750 mg/12 h	750 mg/24 h	+500 mg po HD
oxacilin	0,5-1 g/6 h	0,5-1 g/6 h	0,5-1 g/6 h	0,5 g/6 h	0
cefaklor	0,25-0,5 g/8 h	0,25-0,5 g/8 h	0,25 g/12 h	0,25 g/12 h	+250 mg po HD
cefadroxil	0,5-1 g/12 h	0,5-1 g/12 h	0,5 g/12 h	0,5 g/24 h	+500 mg po HD
cefprozil	0,25-0,5 g/12 h	0,25-0,5 g/12 h	0,25 g/12 h	0,25 g/12-24 h	+250 mg po HD
cefuroxim-axetil	0,5 g/12 h	0,5 g/12 h	0,5 g/12 h	0,25 g/24 h	+0,25 g po HD
klarithromycin	0,25-0,5 g/12 h	0,25-0,5 g/12 h	0,25 g/12 h	0,25 g/12-24 h	0
klindamycin	300 mg/6 h	300 mg/6 h	300 mg/6 h	300 mg/6-8 h	0
tetracyklin	500 mg/6 h	500 mg/6 h	-	-	-
doxycyklin	100 mg/12 h	100 mg/12-24 h	100 mg/12-24 h	100 mg/12-24 h	0
ciprofloxacin	500 mg/12 h	500 mg/12 h	250-500 mg/12 h	250 mg/18-24 h	+0,25 g po HD
ofloxacin	400 mg/12 h	400 mg/12 h	200-400 mg/24 h	200 mg/24 h	+200 mg po HD
metronidazol	500 mg/8 h	500 mg/8 h	500 mg/8 h	500 mg/12 h	-
kotrimoxazol	960 mg/12 h	480 mg/12 h	-	-	-

Pozn.: Dávkování erythromycinu, roxithromycinu a azithromycinu zůstává při renálním selhávání beze změny.

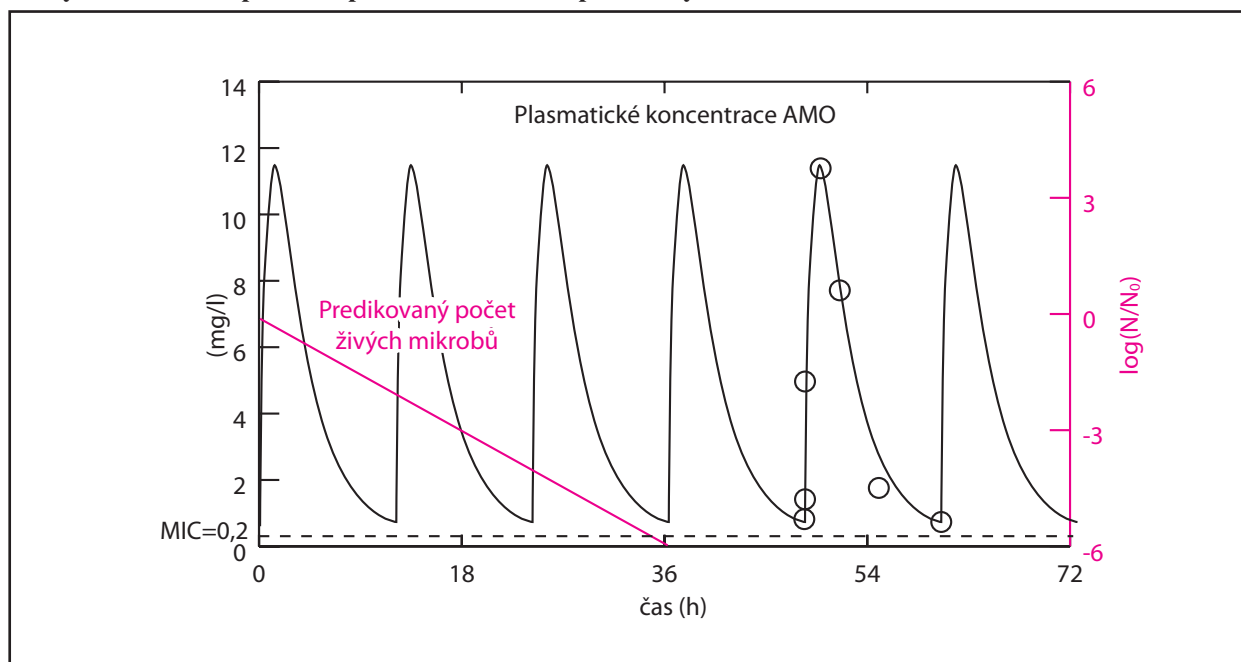
Farmakokinetické parametry, na jejichž základě lze odhadnout potřebné dávky a režim jejich aplikací, jsou zatíženy značnou interindividuální a intraindividuální variabilitou i u zdravých lidí, tím spíše u nemocných [5, 15]. Ani korelace dávek např. s hmotností nemocného, běžně používaná např. v pediatrii, nevedla k přesnějším výsledkům.

V mnoha klinických studiích bylo doporučeno sledování zástupných parametrů klinické i mikrobiologické účinnosti ATB a jejich limitů, které je třeba dodržet při léčbě časově závislými (např. peniciliny, cefalosporiny) či koncentračně závislými (např. chinolony) antibiotiky tak, aby především nedošlo k poddávkování ATB a nárůstu rezistence zbylých mikrobů. U koncentračně závislých ATB je to např. poměr (AUC_{24}/MIC), který by měl ideálně dosahovat hodnoty 125–250 [16, 17]. Pokud jde o ATB, jejichž účinek je závislý na době expozice, záleží na pokrytí doby dávkového intervalu koncentracemi převyšujícími MIC příslušného mikroba. Za dostatečných imunitních schopností může stačit k léčení infekce u zvířat pokrytí pouhých 40 % doby dávkového intervalu penicilinů a cca 50 % doby dávkového intervalu cefalosporinů takovými koncentracemi [3]. Na tomto místě je nutno zdůraznit, že u závažných infekcí, jako je osteomyelitida, endokarditida, infekce v hůře prokrvené oblasti nebo infekce u nemocných s porušenými imunitními schopnostmi (např. při neutropenii pod $2,5 \text{ leukocytů} \times 10^9/l$, u onkologických či imunosuprimovaných nemocných), nemají hladiny betalaktamových ATB **po celou dobu** léčení klesnout dokonce pod pětinasobek hodnoty MIC [18, 19]. Snižováním frekvence dávkování se v takových případech významně zpomaluje výsledný antimikrobiální účinek ATB a zvyšuje riziko rezistence přežívajících mikrobů. Samotným zvyšováním jednotlivých dávek ATB se totiž nikdy nepodaří dostatečně **prodloužit** účinek léku. Vždy však potřebujeme informaci o vnímavosti mikroba, proti němuž chceme terapeuticky zasáhnout.

Při měnících se eliminačních schopnostech nemocného nebo v případě špatně klinicky měřitelného účinku léčiv s úzkým terapeutickým indexem a závažnou toxicitou lze využít k individuální optimalizaci terapie metodu terapeutického monitorování léčiv. **Terapeutické monitorování léčiv** s doporučením optimalizovaného dávkování se provádí především u vybraných parenterálně používaných antibiotik (aminoglykosidy, vankomycin) a jen výjimečně u ambulantních nemocných.

Také úpravy dávkování podle dynamických parametrů růstu a usmrcování mikrobů na straně jedné a podle oscilací ATB během dávkového intervalu na straně druhé nejsou běžně používané, a i ty vyžadují změření hladiny ATB a určení kvantitativní citlivosti mikroba vyvolávajícího infekci. Na základě farmakokinetických a farmakodynamických parametrů lze totiž modelově predikovat rychlost redukce počtu mikrobů u konkrétního nemocného a sledovat vliv případných úprav dalšího dávkování léku. Konkrétní případ dokumentuje následující obrázek 8.

Obrázek 8. Simulovaný průběh koncentrací amoxicilinu (AMO) v plasmě vybraného nemocného s infekcí měkkých tkání při opakovaném perorálním podávání amoxicilinu (875 mg) s klavulanátem (125 mg) každých 12 hodin a predikce poklesu relativního počtu živých mikrobů v čase



Legenda: Skutečné koncentrace AMO v průběhu jednoho dávkového intervalu jsou zobrazeny kroužky. Pokles počtu živých mikrobů (N) v čase během léčby v poměru k jejich výchozímu počtu (N_0) znázorňuje šikmo klesající čára (a jí odpovídající pravá ordináta). Původcem infekce byl diagnostikován velmi citlivý *Staphylococcus aureus* s $MIC=0,2$ mg/l. Zástupné kritérium terapeutického účinku ATB – pokles živých mikrobů na jednu milióntinu ve srovnání s výchozím počtem – bylo u tohoto nemocného dosaženo zhruba za 36 hodin. Rychlý účinek, plně srovnatelný s nejrychleji účinkující kontinuální i. v. infuzí stejné denní dávky léčiva, mohl být predikován jedině díky vysoké vnímavosti mikroba vůči amoxicilin/klavulanátu a díky relativně vysokým koncentracím amoxicilinu u tohoto nemocného na konci dávkového intervalu (tj. stále nad 5násobkem MIC) [19].

Cílem terapie musí být co nejrychlejší eradikace původce infekce, neboť pouze rychlá eradikace zajistí klinické vyléčení a zabrání šíření rezistence mikrobů. Využití individuálních farmakokinetických a dynamických parametrů mikroba tak pomáhá:

- individualizovat a optimalizovat dávkový režim
- urychlit a zkrátit terapii
- brzkému individuálnímu převedení z parenterální terapie na perorální
- zabránit selekci rezistentnějších mutant mikroba
- snížit celkové náklady na léčbu

LITERATURA

1. REESE, R.E.; BETTS, R.F. Antibiotic use. In REESE, R.E; BETTS, R.F. (eds.). *A practical approach to infectious diseases*. 4th ed. Boston: Little Brown Co., 1996, s. 1059-1395. ISBN 0-316-73721-6.
2. CRAIG, W.A. Antibiotic selection factors and description of a hospital-based outpatient antibiotic therapy program in the USA. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995, vol. 14, s. 636-642.
3. ANDES, D.; CRAIG, W.A. In vivo activities of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate against *Streptococcus pneumoniae*: application to breakpoint determination. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998, vol. 42, no. 9, s. 2375-2379.
4. CRAIG, W.A.; EBERT, S.C. Killing and regrowth of bacteria in vitro: a review. *Scand J Infect Dis*. 1991, suppl. 74, s. 63-70.
5. ZASKE, D.E.; CIPOLLE, R.J.; STRATE, R.J. Gentamicin dosage requirements: wide interpatient variations in 242 surgery patients with normal renal function. *Surgery*. 1980, vol. 87, no. 2, s. 164-169.
6. KRČMÉRY, V.; et al. *Manuál antimikrobiální chemoterapie*. 2. vyd. Martin: Osveta, 1998. s. 60-61. ISBN 80-88824-86-9.
7. BEGG, E.J.; ATKINSON, H.C.; DARLOW, B.A. Guide to safety of drugs in breast feeding. In SPEIGHT, T.H.; HOLFORD, N.H.G. (eds.). *Avery's Drug Treatment*. 4th ed. Adis International Press, 1999, s. 1701-1723.
8. SUCHOPÁR, J. Antibiotika, antimykotika, antivirotika. *Remedia*. 1992, vol. 2, suppl., 150 s.
9. HEJZLAR, M. *Antibiotika v praxi*. Praha: Galén, 1995. 499 s.
10. MODR, Z. *Antibiotika a chemoterapeutika: stručný přehled pro praxi*. Praha: Lek, 1995, 125 s.
11. WEINER, B.; et al. (ed.). *Physicians' Desk Reference: Generics*. 2nd ed. Montvale (N.J.): Medical Economics, 1996. ISBN 1-56363-151-2.
12. THUMMEL, K.E.; SHEN, D.D. Appendix II, Design and optimization of dosage regimens: pharmacokinetic data. In HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. (eds.). *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2001, s. 1917-2023. ISBN 0-07-135469-7.
13. JANKŮ, I.; KREBS, V.; MODR, Z. Nomogramy a tabulky pro úpravu dávkování léčiv při snížení ledvinových funkcí. *Farmakoter Zpr Spofa*. 1985, suppl. 2, 24 s.
14. BARTLETT, J.G. *Pocket book of infectious disease therapy*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998, s. 43-57.
15. VACEK, V. Farmakokinetika aminoglykosidových antibiotik v kritických stavech. *Remedia*. 1995, vol. 5, no. 3, s. 160-163.
16. SCHENTAG, J.J. Antimicrobial action and pharmacokinetics/pharmacodynamics: the use of AUC to improve efficacy and avoid resistance. *J Chemother*. 1999, vol. 11, no. 6, s. 426-439.
17. SCHENTAG, J.J.; MEAGHER, A.K.; FORREST, A. Fluoroquinolone AUC break points and the link to bacterial killing rates, part 2: human trials. *Ann Pharmacother*. 2003, vol. 37, no. 10, s. 1478-1488.
18. VOGELMAN, B.; GUDMUNDSSON, S.; LEGGETT, J.; TURNIDGE, J.; EBERT, S.; CRAIG, W.A. Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model. *J Infect Dis*. 1988, vol. 158, s. 831-847.
19. ŠEDIVÝ, J.; PETKOV, V.; JIRKOVSKÁ, A.; ŠTAMBERGOVÁ, A.; ULBRICHOVÁ, Z.; LUPÍNKOVÁ, J.; FEJFAROVÁ, V.; BĚM, R. Optimalizace léčby amoxicilin/klavulanátem na základě PK/PD parametrů u nemocných s infekcí při syndromu diabetické nohy. *Klin Mikrobiol Inf Léč*. 2004, vol. 10, no. 4, s. 167-175.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ATB	antibiotikum
AUC_{24}	plocha pod křivkou koncentrací léčiva v 24hodinovém časovém úseku
C_{CR}	kreatininemie
C_{max}	maximální dosažená koncentrace léčiva po podání dávky léku
CL_{CR}	clearance kreatininu
HD	hemodialýza
MIC	nejnižší koncentrace ATB, která po 18–24 h inkubaci in vitro zastavuje růst a množení testovaného mikroba
$t_{1/2el.}$	eliminační poločas léčiva
$t_{C>MIC}$	doba, resp. podíl dávkového intervalu pokrytý koncentracemi nad hodnotou MIC
V_{d-ss}	distribuční objem v ustáleném stavu

PRACOVIŠTĚ AUTORA A SPOLUPRACOVNÍKŮ

MUDr. Josef Šedivý, CSc.
Pracoviště klinické farmakologie
Centrum diabetologie
Institut klinické a experimentální medicíny
Videňská 9, 140 21 Praha 4
E-mail: josef.sedivy@medicon.cz

RNDr. Eva Chmelařová
Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě
Antibiotické středisko Ostrava

MUDr. Igor Karen
Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
Praktický lékař pro dospělé
Poliklinika Benátky nad Jizerou

MUDr. František Kulič
Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem
Všeobecná interna I

Doc. MUDr. Jan Příborský, CSc.
GlaxoSmithKline

RNDr. Věra Toršová
Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě
Antibiotické středisko Ostrava

Projekt podporovalo MEDIFORUM,
vzdělávací a doškolovací oddělení GSK

Číselný kód publikace MDF25030804