

VÝZNAM DÁVKOVÉHO INTERVALU PŘI LÉČENÍ TIME-DEPENDENTNÍMI ANTIBIOTIKY (PŘÍKLADY TERAPEUTICKÉHO MONITOROVÁNÍ)

Josef Šedivý¹, Anna Jedličková¹, Olga Černá²

¹Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha

²Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha

Na základě vypočtených parametrů růstu a hynutí zjištěného mikroba in vitro a individuálně monitorovaných koncentrací time-dependentních antibiotik (VAN, AMC) v krevním séru byl proveden kvantifikovaný odhad aktuální rychlosti baktericidního účinku k případné optimalizaci dalšího farmakoterapeutického postupu. Predikovaný čas potřebný k redukci živých mikrobů na jednu miliontinu výchozího počtu byl považován za zástupné kritérium baktericidního účinku. I u vysoce citlivých kmenů mikrobů se exponenciálně zpomaluje baktericidní účinek time-dependentních antibiotik už při koncentracích pod 4násobkem minimální inhibiční koncentrace mikroba. Taková situace může nastat při intermitentním podávání léku s příliš dlouhými dávkovými intervaly. Např. při podávání standardních přípravků s amoxicilin/klavulanátem by dávkový interval neměl být delší než 8 hodin. Zkrácení dávkového intervalu nebo standardní denní dávka v kontinuální i. v. infuzi urychluje u některých nemocných baktericidní účinek antibiotika více než zvyšování jeho dávky. Při existující možnosti terapeutického monitorování vankomycinu je vyhovující doporučení udržet jeho minimální koncentrace při léčení citlivých infekcí nad 5 mg/l.

Klíčová slova: vankomycin, amoxicilin/klavulanát, dávkový interval, rychlost růstu/hynutí mikrobů, terapeutické monitorování léčiv.

THE IMPORTANCE OF DOSAGE INTERVALS FOR THE THERAPY USING TIME-DEPENDENT ANTIBIOTICS: EXAMPLES OF THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Based on growth/killing microbial parameters in vitro and individual drug concentration/time fluctuations, the rate of bactericidal effect of two time-dependent antibiotics, vancomycin and amoxicillin/clavulanate, was calculated to optimize the next therapy. Predicted time to decrease the number of viable bacteria to 10^{-6} (as compared with the start of therapy) was adopted as surrogate criterion of the bactericidal effect. Even of highly susceptible strains, microbial killing activity of time-dependent antibiotic agent ceases when its concentration declines under about 4 times the MIC-level. It takes place mainly at the end of too long intermittent dosage interval. For example, the dosage interval for standard oral forms of amoxicillin/clavulanate should not be longer than 8 hours. Shortening the dosage interval (being much more effective than higher dose administered intermittently) or continuous IV-infusion of standard daily dose of these antibiotics accelerates bactericidal effect in some patients. On the other hand, the available therapeutic monitoring of vancomycin and the recommendation to hold its C_{min} over 5 mg/L seems to be rational and satisfactory in the treatment of susceptible infections.

Key words: vancomycin, amoxicillin/clavulanate, dosage interval, microbial growth/killing rates, therapeutic drug monitoring.

Klin Farmakol Farm 2007; 21(3–4): 98–102

Úvod

Závislost účinku většiny léčiv na dosažené koncentraci lze obecně vyjádřit známou esovitou křivkou. I když parametry takové křivky mohou být u každé látky rozdílné, výrazné kolísání koncentrací léčiva při běžném intermitentním podávání může u některých osob ovlivnit aktuální účinnost terapie. Položili jsme si otázku, zda tento fakt může mít význam i při terapii antibiotiky. Terapeutické rozmezí hladin ATB, závislé mj. na citlivosti mikroba vyvolávajícího infekci, může přitom pokrývat jen část výše zmíněné křivky. Antibiotika se pak podle vztahu dosažených koncentrací a jejich baktericidního účinku rámcově dělí do dvou skupin (3):

- **koncentračně dependentní** látky (např. aminoglykosidy a fluorochinolony), jejichž účinek se zvyšuje se stoupající koncentrací léčiva (až do zhruba 100násobku minimální inhibiční koncentrace – MIC a omezení je dáno až jejich toxickými účinky),

trace – MIC a omezení je dáno až jejich toxickými účinky),

- tzv. **time-dependentní** látky (peniciliny, cefalosporiny, vankomycin, klindamycin), u nichž bylo dokumentováno, že koncentrace ve výši již pouhého 4násobku MIC mikroba vedou k maximálnímu efektu a vyšší koncentrace v místě infekce už k rychlejšímu a výraznějšímu účinku nevedou (1). V takové situaci pak účinek víc závisí na **době** udržení dostatečných hladin léčiva ve vztahu k citlivosti mikroba než na maximální dosažené koncentraci.

Jaká je však dostatečná hladina time-dependentního antibiotika u konkrétního nemocného? Neuvažujeme-li vůbec o imunitních reakcích nemocného, pak výše dostatečné hladiny závisí na citlivosti mikroba, který infekci vyvolal, resp. na dynamických

vlastnostech jeho růstu a hynutí. Rychlost baktericidního účinku ATB má přitom vliv nejen na rychlost protinfekční terapie, ale zmenšuje i hrozbu vývoje rezistence zbývajících mikrobů. V této souvislosti existují např. práce, diskutující o přednostech či nevýhodách kontinuálního podávání některých antibiotik (4). Kvantifikovaný odhad rychlosti baktericidního účinku podle individuálních oscilací hladin léčiva a mikrobiálních dynamických parametrů s možností případné optimalizace baktericidní léčby v rámci terapeutického monitorování (TDM) však dosud proveden nebyl.

Cílem práce bylo proto **kvantitativní vyhodnocení rychlosti baktericidního účinku** time-dependentního antibiotika u konkrétního nemocného na podkladě

- individuálně monitorovaných koncentrací ATB v krevním séru (především C_{min})

- dynamických parametrů růstu a hynutí izolovaného původce infekce in vitro za účelem individuální úpravy léčebného režimu.

Při neuvažování jakýchkoli imunitních reakcí organismu mohl být na základě zjištěných PK/PD dat predikován vliv délky dávkového intervalu na baktericidní účinnost ATB za platnosti následujících předpokladů:

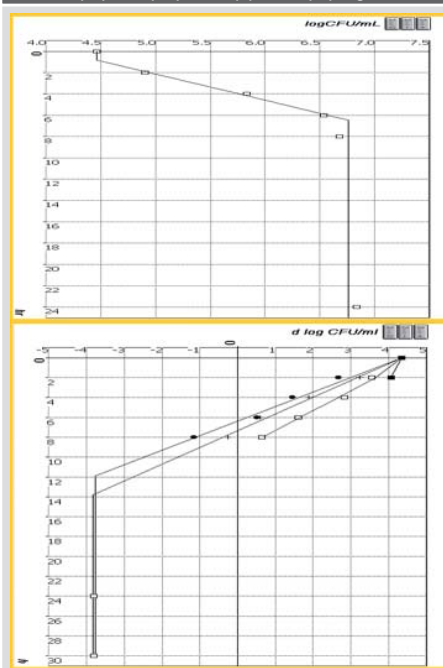
- dostatečná distribuce antibiotika k místu infekce
- klinicky zanedbatelné trvání postantibiotického účinku
- korelace mezi poklesem počtu viabilních mikrobů a klinickou úspěšností léčby infekce
- korelace mikrobiální dynamiky in vitro a in vivo.

Metody

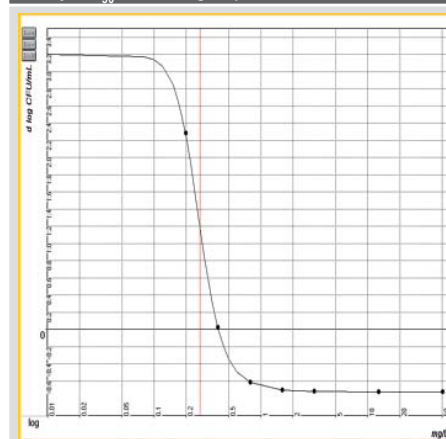
Určení kvantitativní citlivosti mikrobů (MIC) nemocných s akutní infekcí před podáním ATB bylo provedeno diluční mikrometodou (8). Léčení vnímané infekce vankomycinem bylo v indikovaných případech vedeno zpočátku běžně doporučovanými dávkami antibiotika. Koncentrace VAN v séru před podáním další infuze byla analyzována fluorescenční polarizační imunoanalytickou metodou AxSYM Vancomycin II. Simulace individuálních koncentrací ATB v průběhu celé léčby byla provedena programem MW/PHARM (KinfIt 3.30, MediWare, Nizozemí) (6).

Byl izolován pravděpodobný původce infekce nemocného a byly vyhodnoceny dynamické parametry růstu a hynutí mikroba v růstové fázi in vitro. Inokulum o velikosti kolem 10^4 CFU/ml v Mueller-Hintonově bujónu s 0–64 mg ATB/l bylo inkubováno po dobu 0–30 h při 36 °C. Vzorky inkubovaného média byly odebírány v multiplikátech po 0–2–4–6–8–24–30 h trvající inkubaci a po příslušném ředění rozetřeny na sterilní krevní agar k následné (18–24 h) inkubaci. Z počtu kolonií mikroba v jednotlivých časech a koncentracích ATB byly vypočteny parametry růstu a hynutí mikroba in vitro pomocí programu PhEdsim 2.06 (6). Predikce rychlosti poklesu počtu živých mikrobů v čase podle dynamických parametrů a individuálních oscilací ATB byla provedena s použitím sigmoideálního E_{max} modelu (9) podle vzorce: $dN/dt = [\lambda - E_{max} \cdot C^\gamma / (EC_{50}^\gamma + C^\gamma)] \cdot N_0$, kde λ = maximální rychlost růstu, E_{max} = maximální rychlost samotného hynutí, EC_{50} = koncentrace ATB při 50 % maximálního účinku, γ = Hillův exponent, C = koncentrace ATB, N_0 = výchozí počet mikrobů. S pomocí těchto parametrů lze odhadnout i statickou koncentraci ATB, při které nedochází ke změně počtu živých mikrobů v čase (2) $SC = EC_{50} \cdot [\lambda / (E_{max} - \lambda)]^{(1/\gamma)}$ a porovnat ji se zjištěnou MIC. Redukce počtu živých mikrobů na jednu

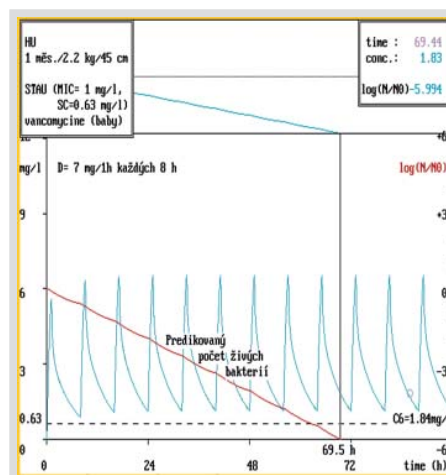
Graf 1a. Rychlost růstu (vlevo) a hynutí (vpravo) mikroba *Staphylococcus aureus* (MIC = 1 mg/l) in vitro v koncentracích vankomycinu 0–0,25 (■) – 1 (□) – 16 (+) – 64 (◆) mg/l



Graf 1b. Vztah koncentrace vankomycinu a jeho baktericidního účinku proti kmenu *Enterococcus faecium* (MIC = 1 mg/l) in vitro. Vypočtené parametry $EC_{50} = 0,27$ mg/l, $\gamma = 4,9$



Graf 2a. Simulovaný průběh oscilací hladin VAN u nemocného při dávkování 7 mg v jednodinových infuzích každých 8 hodin. Kroužek označuje skutečně zjištěnou koncentraci VAN v séru. Je predikován relativní počet živých bakterií kmene *S. aureus* v průběhu terapie (měřítkem je pravá ordináta). Doba potřebná k poklesu počtu mikrobů na 10^{-6} byla odhadnuta na 69,5 hodin



miliontinu výchozího počtu byla považována za zástupné kritérium baktericidního účinku (5). Doba potřebná k dosažení této redukce ($t_{log(N/N_0)=-6}$) byla považována za odraz rychlosti účinku antibiotika. Výběrem maximálně razantního léčebného režimu s pomocí již zmíněného programu MW/PHARM byla doporučena individuální optimalizace dalšího dávkování antibiotika.

Výsledky

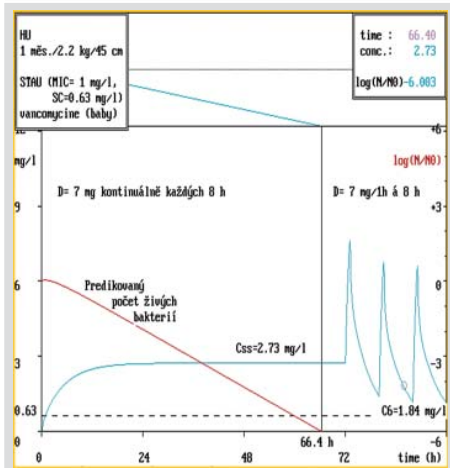
U novorozence (HU, 1 měs., 2,2 kg, 45 cm) byla diagnostikována celková stafylokoková infekce s dobrou citlivostí mikroba vůči vankomycinu (MIC = 1 mg/l). Byla indikována terapie vankomycinem v iniciální dávce 9,5 mg/kg/den, rozdělené do tří jednodinových intermitentních infuzí aplikovaných v intervalu 8 hodin. V rámci TDM byla za 6 hodin po aplikaci třetí dávky naměřena sérová koncentrace VAN 1,84 mg/l, což je nízká koncentrace i vůči velmi citlivým stafylokokům. Bylo doporučeno zvýšení dávky na 20 mg/kg/den, rozdělených do 4 infuzí v intervalu 6 hodin. Další den byla ověřena sérová koncentrace $C_2 = 6,24$ mg/l.

Na základě dynamických parametrů izolovaného kmene *Staphylococcus aureus* in vitro byl predikován početní stav mikrobů v průběhu terapie. Maximální rychlost růstu byla odhadnuta na 0,38 logCFU/h (odpovídá generačnímu času mikroba 25 minut), maximální rychlost hynutí mikrobů vypočtena $0,69 \pm 0,22$ (SD) logCFU/h, střední účinná koncentrace $EC_{50} = 0,52$ mg/l, Hillův exponent $\gamma = 1,19$. Z parametrů byla odvozena hodnota statické koncentrace ve výši 0,63 mg/l.

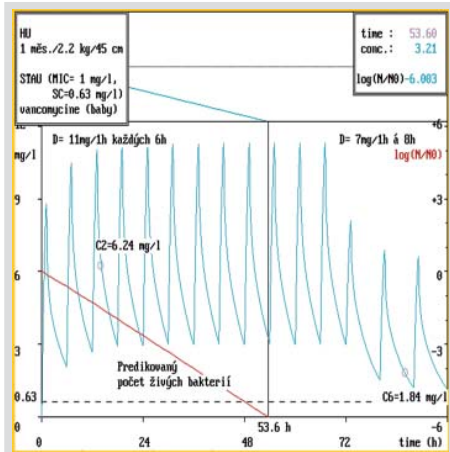
Vyhodnocení maximální rychlosti růstu, maximální rychlosti úhynu a parametrů EC_{50} a γ pro VAN vůči izolovanému kmeni mikroba je dokumentováno v grafech 1a a 1b.

Oscilace hladin VAN v průběhu iniciální terapie dokumentuje graf 2a. Minimální koncentrace VAN v průběhu terapie před úpravou dávkování klesaly do blízkosti statické koncentrace mikroba a v tu dobu se již zpomaloval baktericidní účinek VAN. Redukce počtu mikrobů na jednu miliontinu výchozího počtu byla predikována za 69 hodin. Při aplikaci stejné denní dávky léku v podobě kontinuální infuze by hladina VAN v ustáleném stavu dosahovala 2,7 mg/l (cca 4násobku statické koncentrace) a zástupné kritérium účinku by u tohoto nemocného bylo dosaženo za 66 hodin (graf 2b). Další graf 3 dokumentuje simulaci sérových koncentrací VAN u téhož nemocného při doporučené úpravě dávkování vankomycinu:

Graf 2b. Simulovaný průběh oscilací hladin VAN u nemocného při dávkování 7 mg každých 8 hodin, zprvu kontinuálně, později v jednohodinových infuzích. Kroužek označuje skutečně zjištěnou koncentraci VAN v séru. Je predikován relativní počet živých bakterií kmene *S. aureus* v průběhu terapie (měřítkem je pravá ordináta). Doba potřebná k poklesu počtu mikrobů na 10^{-6} byla odhadnuta na 66,4 hodin



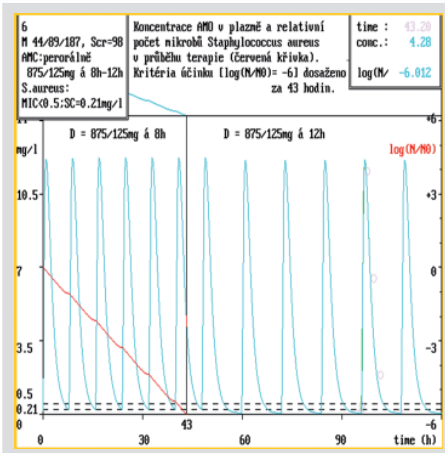
Graf 3. Simulovaný průběh oscilací hladin VAN u nemocného při dávkování 11 mg v jednohodinových infuzích každých 6 hodin. Kroužky označují skutečně zjištěné koncentrace VAN v séru. Je predikován relativní počet živých bakterií kmene *S. aureus* v průběhu terapie (měřítkem je pravá ordináta). Doba potřebná k poklesu počtu mikrobů na 10^{-6} odhadnuta na 53,6 hodin



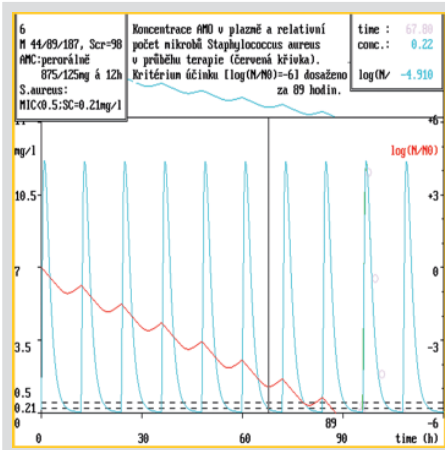
zástupné kritérium účinku by bylo dosaženo za 54 hodin. Rozdíly v rychlosti účinku nebyly velké a v případě indikovaného TDM vankomycinu lze provést případné úpravy dalších dávek léku podle jeho monitorované údolní koncentrace.

Horší je situace u těch time-dependentních ATB, které se běžně nemonitorují. Byly publikovány nálezy (7), týkající se betalaktamového amoxicilinu, které odhalily výraznou interindividuální variabilitu kinetických parametrů. U některých ze 17 sledovaných diabetiků s infekční komplikací při syndromu diabetické nohy bylo zjištěno podstatně větší kolísání hladin antibiotika v průběhu dávkového intervalu, a to jak při infuzní terapii (intermi-

Graf 4a. Simulovaný průběh individuálních oscilací AMO v plazmě při léčbě amoxicilin/klavulanátem. Kroužky označují skutečně zjištěné koncentrace amoxicilinu. Je predikován relativní počet živých bakterií kmene *Staphylococcus aureus* v průběhu terapie (měřítkem je pravá ordináta). Doba potřebná k poklesu počtu mikrobů na 10^{-6} při podávání AMC v dávce 875/125 mg per os každých 8 hodin byla odhadnuta na 43 hodin

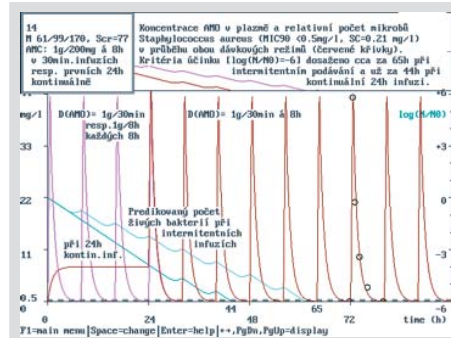


Graf 4b. Simulovaný průběh individuálních oscilací AMO v plazmě při léčbě amoxicilin/klavulanátem u téhož nemocného. Kroužky označují skutečně zjištěné koncentrace amoxicilinu. Je predikován relativní počet živých bakterií kmene *Staphylococcus aureus* v průběhu terapie (měřítkem je pravá ordináta). Doba potřebná k poklesu počtu mikrobů na 10^{-6} při podávání AMC v dávce 875/125 mg per os každých 12 h byla odhadnuta na 89 hodin

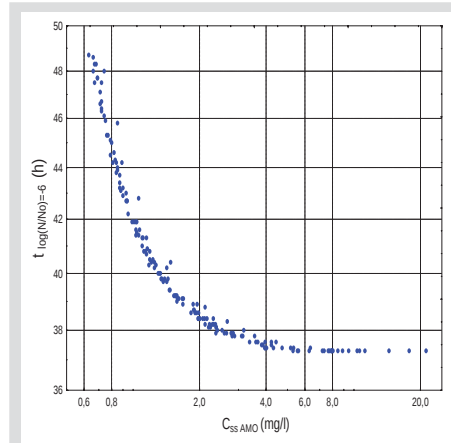


tentní 30minutové infuze AMC v dávce 1 g/200 mg každých 8 hodin), tak při perorálním podávání (875/125 mg AMC každých 12 hodin). Nebylo výjimkou, že u některých nemocných při běžně doporučeném dávkování klesaly koncentrace ATB na konci dávkového intervalu i pod úroveň statické koncentrace mikroba, a to i u vysoce citlivého bakteriálního kmene *Staphylococcus aureus* (s MIC < 0,5 mg/l a vypočtenou statickou koncentrací SC = 0,21 mg/l). Na základě individuálních PK/PD parametrů bylo možno při monitorování hladin ATB v průběhu celého dávkového intervalu zřetelně odlišit dobu poklesu počtu mikrobů od doby množení zbylých mikrobů v době, kdy koncentrace ATB

Graf 5. Simulovaný průběh individuálních oscilací AMO v plazmě a rychlost baktericidního účinku amoxicilin/klavulanátu proti kmeni *S. aureus* v průběhu infuzní terapie. Kroužky označují skutečně zjištěné koncentrace amoxicilinu. Zatímco při podávání AMC v dávkách 1 g/200 mg intermitentně v 30min. infuzích každých 8 hod. byla doba potřebná k poklesu počtu mikrobů na 10^{-6} odhadnuta na 65 hodin, při použití téže denní dávky léku podané v prvních 24 hodinách kontinuálně byl stejný pokles počtu mikrobů dosažen za 44 hodin



Graf 6. Vztah plazmatických koncentrací amoxicilinu při kontinuální infuzi AMC a predikované doby snížení počtu živých bakterií kmene *Staphylococcus aureus* (MIC < 0,5 mg/l, SC = 0,21 mg/l) na 10^{-6} CFU/ml (7)



již byly nízké. I při perorálním podávání AMC bylo možno očekávat dostatečně rychlou redukci počtu živých mikrobů, ale při dávkovém intervalu nejdéle 8 hodin (místo běžně doporučovaných 12 hodin). Zástupné kritérium baktericidního účinku tak mohlo být např. dosaženo již za 43 h místo za 89 h (graf 4a, 4b).

U jiného nemocného, léčeného intermitentními infuzemi AMC, by bylo při infekci týž vysoce citlivým kmenem *Staphylococcus aureus* predikováno zástupné kritérium účinku za 65 h. Zkrácením dávkového intervalu (případně kontinuální i. v. infuzí) by se podstatně zkrátila a optimalizovala vedená terapie. V případě, že by tento nemocný dostával alespoň v prvních 24 hodinách léčby tutéž denní dávku AMC, ale v kontinuální infuzi, byl by stejný účinek dosažen již o 20 hodin dříve (graf 5).

Sumární graf 6 dokumentuje postupné zpomalování baktericidního účinku AMC při klesající kon-

centraci léčiva. Vysoké koncentrace time-dependentních antibiotik nevedly k rychlejšímu účinku, ale při koncentracích nižších než zhruba 4násobek MIC (nebo cca 10násobek statické koncentrace) nastalo zpočátku mírné, ale s klesající hladinou (přitom stále ještě převyšující MIC mikroba!) už exponenciální zpomalování účinku ATB.

Diskuze

Je předložena metoda kvantifikace vlastního baktericidního účinku ATB na základě skutečně monitorovaných koncentrací ATB u nemocného a dynamických parametrů pravděpodobného etiologického agens in vitro. Nehodnotíme přitom žádné imunitní reakce a záměrně tak nepočítáme s významnou součástí obranyschopnosti makroorganismu.

V průběhu léčení se v indikovaných případech sice provádí terapeutické monitorování hladin ATB, ale týká se to hlavně aminoglykosidů a vankomycinu, tedy antibiotik, jejichž nadměrná expozice může vést k závažným nežádoucím toxickým účinkům. Při TDM vankomycinu se doporučuje především sledovat údolní koncentrace ATB na konci dávkového intervalu ($C_{\min}$). U time-dependentní látky je to důležité z hlediska zajištění rychlosti účinku léčiva.

U mnohých, široce užívaných time-dependentních beta-laktamových ATB (peniciliny, cefalosporiny) se však bohužel s jejich běžným monitorováním nepočítá přesto, že existuje značná interindividuální variabilita jejich PK parametrů. Nejsou zatím ani běžně dostupné jednoduché analytické metody k ověření výše hladin v biologických tekutinách, ani metody aktuální úpravy dalšího dávkování léku v průběhu terapie na základě individuálních PK/PD parametrů. Při neznalosti individuálních mikrobiálních dynamických parametrů nemusí zajistit terapeutický úspěch spoléhání se na **průměrné** kinetické parametry léčiva, zohledněné v různých dávkových doporučeních. Nedostatečně vedenou terapii lze pak – bohužel – sledovat až ex post podle nepříznivého klinického průběhu a ze selhání terapie původně účinného ATB.

Výrobci léků obsahujících time-dependentní ATB směřují v posledních letech k produkci přípravků s vyšším obsahem účinných látek. Jejich snaha zvyšovat jednotlivé dávky prakticky netoxických léčiv za účelem alespoň mírného prodloužení dávkového intervalu a tím údajně lepšího dodržení terapeutického režimu (compliance) nemocného i jeho většího komfortu je pochopitelná a zdánlivě racionální. Farmakokinetika ATB má ale charakter kinetiky prvního řádu a z ní lze odvodit, že např. zdvojnásobení dávky léku při exponenciálním poklesu hladin rychle eliminovaných léčiv nestačí pokrýt i jen mírně prodloužený dávkový interval dostatečnými koncentracemi antibiotika, a to ani

Tabulka 1. Dynamické parametry etiologických agens, izolovaných u čtyř nemocných, vůči VAN ($\bar{x} \pm SD$ nebo medián)

	λ (logCFU/h)	$E_{\max}$ (logCFU/h)	EC_{50} (mg/l)	γ	Statická koncentrace (mg/l)	MIC (mg/l)
STAU	0,381	$0,688 \pm 0,224$	0,525	1,19	0,63	1
ENFA	$0,404 \pm 0,098$	$0,443 \pm 0,091$	0,281	24,7	0,31	0,5
EFCI	$0,542 \pm 0,224$	$0,625 \pm 0,354$	0,268	4,86	0,39	1
STAU	$0,410 \pm 0,354$	$0,618 \pm 0,354$	0,249	23,4	0,26	1

Tabulka 2. Příklady vypočtených dynamických parametrů dvou mikrobiálních kmenů vůči AMC ($\bar{x} \pm SD$ nebo medián) (7)

	λ (logCFU/h)	$E_{\max}$ (logCFU/h)	EC_{50} (mg/l)	γ	Statická koncentrace (mg/l)	MIC (mg/l)
STAU	$0,261 \pm 0,168$	$0,636 \pm 0,199$	0,253	2,06	0,21	< 0,5
ENFA	$0,171 \pm 0,224$	$0,454 \pm 0,006$	0,388	10,6	0,37	1

při léčení infekce způsobené velmi citlivými mikrobiálními kmeny.

V práci je předložena metoda vyhodnocení aktuální baktericidní účinnosti zvoleného režimu terapie ještě v průběhu léčení. Za zástupné kritérium klinického účinku byla považována doba dosažení redukce živých mikrobů na jednu miliontinu výchozího počtu (5). Na základě kombinovaného PK/PD přístupu byl na několika příkladech terapeutického monitorování dokumentován vliv délky dávkového intervalu na predikovaný výsledek léčby.

Při značné interindividuální variabilitě kinetiky léčiva, odhadnutelné vlastně jen při monitorování jeho hladin, může být u **některých** nemocných zajištěn dostatečný účinek perorální i parenterální terapie time-dependentními antibiotiky pouze zkrácením dávkového intervalu, příp. prodloužením trvání infuze. Ani několikanásobné zvýšení jednotlivé dávky nemůže v těchto případech nahradit rychle eliminované léčivo (7). Selhání terapie a nárůst rezistence mikrobů jsou pak důsledkem nerespektování kinetických zásad a farmakodynamiky léčiva. Není pochyb o tom, že pečlivé informování nemocného o nutnosti pokud možno přesného dodržování relativně kratších dávkových intervalů (např. 8 hodin) je stále třeba považovat za nezbytné pro racionální používání antibiotik.

Výhodnou kinetiku s menšími fluktuacemi hladin však mohou mít i perorální lékové formy se zpomaleným uvolňováním účinné látky, ale jejich úhrada pojišťovnami bývá bohužel nižší. Kontinuální infuze time-dependentních ATB zůstává jednou z mála možností, jak udržet konstantní hladinu léčiva i jeho optimální účinnost, zvláště po zahájení antibiotické léčby v lůžkovém zařízení.

Závěr

Při léčení time-dependentními ATB s klinicky nevýznamným postantibiotickým efektem je třeba zajistit dostatečnou hladinou ATB na konci dávkového intervalu. Podle zjištěné citlivosti mikroba, ověření hladiny ATB (nejlépe údolní koncentrace $C_{\min}$) v rámci TDM a případného odhadu dynamických

parametrů mikroba in vitro lze individuálně optimalizovat terapii. Terapeutické monitorování vankomycinu se zdá být dostatečné k léčení infekcí způsobených citlivými stafylokoky při zajištění jeho hladin nad 5 mg/l. Zkrácení dávkového intervalu nebo podání time-dependentního ATB v déletrvající event. kontinuální i.v. infuzi může u některých nemocných urychlit baktericidní účinek. Při terapii stafylokokové infekce amoxicilin-klavulanátem lze předpokládat úspěšnou léčbu v případě, že jde o vysoce citlivý kmen ($s \text{ MIC} < 0,5 \text{ mg/l}$) a lze-li předpokládat dostatečnou distribuci k místu infekce. Při dobré biologické dostupnosti léčiva stačí i perorální podávání amoxicilin/klavulanátu, ale jen v intervalech do 8 hodin. Při nadměrném poklesu hladin, např. z důvodu relativně dlouhého dávkového intervalu, roste riziko ztráty účinnosti léčiva. Zkrácení dávkového intervalu je pro dosažení baktericidního účinku užitečnější než zvýšení dávky. U citlivých kmenů k AMC ($\text{MIC } 0,5\text{--}1 \text{ mg/l}$) lze doporučit první nárazovou dávku, déletrvající infuze nebo ještě lépe kontinuální infuzní terapii alespoň v prvních 24 hodinách a následnou intermitentní léčbu s dávkovými intervaly 6–8 hodin. U méně citlivých stafylokoků ($\text{MIC} \geq 2 \text{ mg/l}$) je na zvážení spíše výběr účinnějšího antibiotika.

Seznam zkratk

AMC amoxicilin/klavulanát
AMO amoxicilin
ATB antibiotikum
 $C_{\min}$ koncentrace před podáním další dávky léku
CFU koloniformní jednotka mikrobů
 EC_{50} koncentrace ATB při 50 % maximálního účinku
EFCI *Enterococcus faecium*
ENFA *Enterococcus faecalis*
MIC minimální inhibiční koncentrace
PK/PD farmakokinetický/farmakodynamický
SC statická koncentrace
STAU *Staphylococcus aureus*
TDM terapeutické monitorování léčiv
VAN vankomycin

MUDr. Josef Šedivý, CSc.

ÚKBLD 1. LF UK a VFN
 Karlovo nám. 32, 128 08 Praha 2
 e-mail: josef.sedivy@vfn.cz

Literatura

1. Andes D, Craig WA. In vivo activities of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate against *Streptococcus pneumoniae*. Application to breakpoint determination. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2375–2379.
2. Bouvier d'Yvoire MJY, Maire PH. Dosage regimens of antibacterials. Implications of a pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Clin Drug Invest* 1996; 11 (4): 229–239.
3. Craig WA. Antibiotic selection factors and description of a hospital-based outpatient antibiotic program in the USA. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 636–642.
4. Mouton JW, Vinks AA. Is continuous infusion of β -lactam antibiotics worthwhile? Efficacy and pharmacokinetic considerations. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 5–15.
5. Neef C, van Gils SA, IJzerman WL. Analogy between temperature-dependent and concentration-dependent bacterial killing. *Comput Biol Med* 2002; 32 (6): 529–549.
6. Proost JH, Meijer DKF. MW/PHARM, an integrated software package for drug dosage regimen calculation and therapeutic drug monitoring. *Comput Biol Med* 1992; 27 (3): 155–163.
7. Šedivý J, Petkov V, Jirkovská A, Štambergová A, Ulbrichová Z, Lupínková J, Fejfarová V, Bém R. Optimalizace léčby amoxicilin/klavulanátem na základě PK/PD parametrů u nemocných s infekcí při syndromu diabetické nohy. *Klin mikrobiol inf lék* 2004; 10 (4): 167–175.
8. Urbášková P. Rezistence bakterií k antibiotikům – vybrané metody. Praha: Trios, 1998.
9. Zhi J, Nightingale CH, Quintiliani R. A pharmacodynamic model for the activity of antibiotics against microorganisms under nonsaturable conditions. *J Pharm Sci* 1986; 75 (11): 1063–1067.