

JAKÉ MOHOU BÝT DŮVODY PRO ZMĚNY V DÁVKOVÁNÍ ANTIBIOTIK?

prof. MUDr. Jiří Havlík, DrSc.

Emeritní profesor 1. infekční kliniky 2. LF UK Praha, Fakultní nemocnice Na Bulovce

Praktičtí lékaři pro děti a dorost a ambulantní specialisté předepisují z antiinfektiv nejčastěji betalaktamová antibiotika a z nich především peniciliny. Při lehčích až středně závažných infekcích je nezbytné, aby se minimální inhibiční koncentrace těchto antibiotik pro původce nákazy udržela v séru aspoň po dobu 40 % dávkovacího intervalu. To je možné při vhodném dávkování u V-PNC 8 hodin a při léčbě amoxicilinem a kombinací amoxicilinu s klavulanátem 12 hodin.

Klíčová slova: V-penicilin, aminopeniciliny, betalaktamázy, rezistence.

WHAT CAN BE THE REASONS FOR CHANGING THE DOSAGE OF ANTIBIOTICS?

Out of all the antibiotics pediatricians and outpatient specialists prescribe, beta-lactam antibiotics and primarily penicillin, are among the most common. During the treatment of mild to moderate infections, it is necessary for the minimum inhibitory concentration of these antibiotics for the given pathogens to be maintained in the serum for a minimum of 40 % of the dosage interval. This can be achieved with V-PNC administered every 8 hours, amoxicillin and amoxicillin in combination with clavulanic acid administered every 12 hours.

Key words: V-penicillin, aminopenicillins with beta-lactamase inhibitor, beta-lactamases, resistance.

Pediatři předepisují téměř 1/4 ze všech ambulantně podávaných antibiotik. Nejčastěji – ve více než 70 % – je ordinují při infekcích dýchacích cest. Je to při nazofaryngitidách, tonzilitidách, bronchitidách, otitidách, sinusitidách, ale i pneumoniích. Ale značná část uvedených respiračních nákaz je vyvolána viry a antibiotika průběh těchto onemocnění neovlivní. Nejčastější příznaky uvedených infekcí, tedy horečku, rýmu a kašel, je vhodné tlumit jen symptomatickými léky.

Lékaři však antiinfektiva v těchto případech často přece jen předepisují; jednak se domnívají, že se bakteriální původ nedá vyloučit, někdy i na nátlak rodičů. V posledním sledovaném období, tj. do konce března 2004, byla dětskými lékaři nejčastěji předepisována penicilinová antibiotika, a to v 57%! Ze známých důvodů – pro možné nežádoucí působení – nebyly vůbec předepisovány chinolony a chloramfenikol a jen velmi zřídka tetracykliny (2,5%). Makrolidy v 16,5%, kotrimoxazol ve 13% a cefalosporiny v 11%. Z penicilinů s úzkým spektrem se ordinuje V-penicilin (V-PNC) a oxacilin, se širokým spektrem amoxicilin a aminopeniciliny chráněné inhibitory betalaktamázy. *Streptococcus pyogenes* za uplynulá desetiletí nezměnil svou vysokou citlivost na penicilin. V-penicilin je tedy v ambulantní praxi nejvhodnějším antibiotikem – lékem volby – při streptokokové tonzilitidě, spále a impetigu.

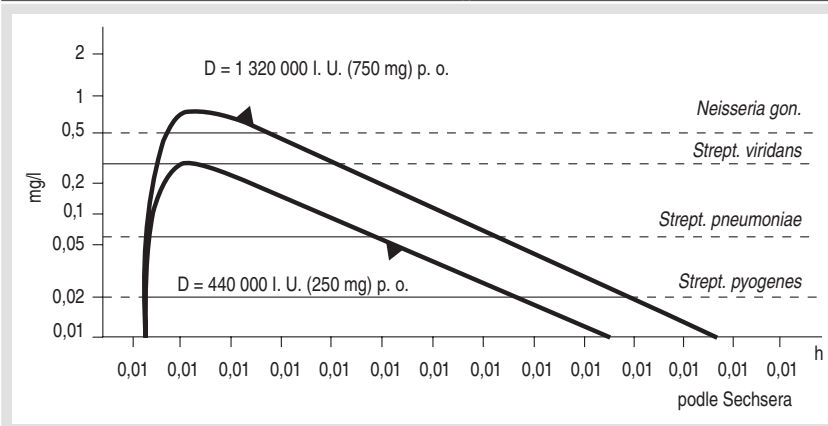
Ve srovnání s minulými roky se v současné době doporučují zvýšené dávky V-PNC a je možné poněkud prodloužit dávkovací intervaly. Je to možné proto, že peniciliny a cefalosporiny udržují v krvi minimální inhibiční koncentraci (MIC) pro tohoto patogena při dostatečné dávce déle než čtyři hodiny. Při léčbě lehčích až středně závažných infekcí způsobených citlivými mikroby, je možné stanovit dávkovací interval na dvojnásobek přetrvávání MIC, což je

tedy $2 \times 4 = 8$ hodin (graf 1). V-PNC se podává u pacientů s hmotností nad 40 kg 0,8–1,2 mil. j. každých 8 hodin nebo 0,5–0,8 mil. j. každých 6 hodin, dětem do 40 kg 0,4–0,8 mil. j. každých 8 hodin nebo 0,4 mil. j. každých 6 hodin. Léčba trvá 10 dní a lze ji zkrátit na 5 dní, podá-li se poslední den benzatin-penicilin, např. Retarpen 2,4 mil. j. i. m. Dalším zvyšováním dávky V-PNC nelze již dávkovací interval prodloužit. Při infekcích způsobených pneumokoky, které jsou nejčastějšími původci bakteriálních respiračních nákaz, mezi něž patří recidivující bronchitidy, otitidy, sinusitidy, již nelze v léčbě použít V-PNC. MIC pro *Streptococcus pneumoniae* je totiž podstatně vyšší než pro *S. pyogenes*. Pokud by někdo uváděl, že V-penicilinem vyléčil pneumokokovou otitidu, pak to asi pravda není. Patrně šlo jen o katarální zánět, který by se vyhojil i bez antibiotika, třeba jen s lokální léčbou.

V celém světě narůstá rezistence pneumokoků a to nejen na penicilin, ale i na další antiinfektiva. U betalaktamových antibiotik jde nejčastěji o odolnost vzniklou změnou chemického složení enzymů, na něž se tato antibiotika

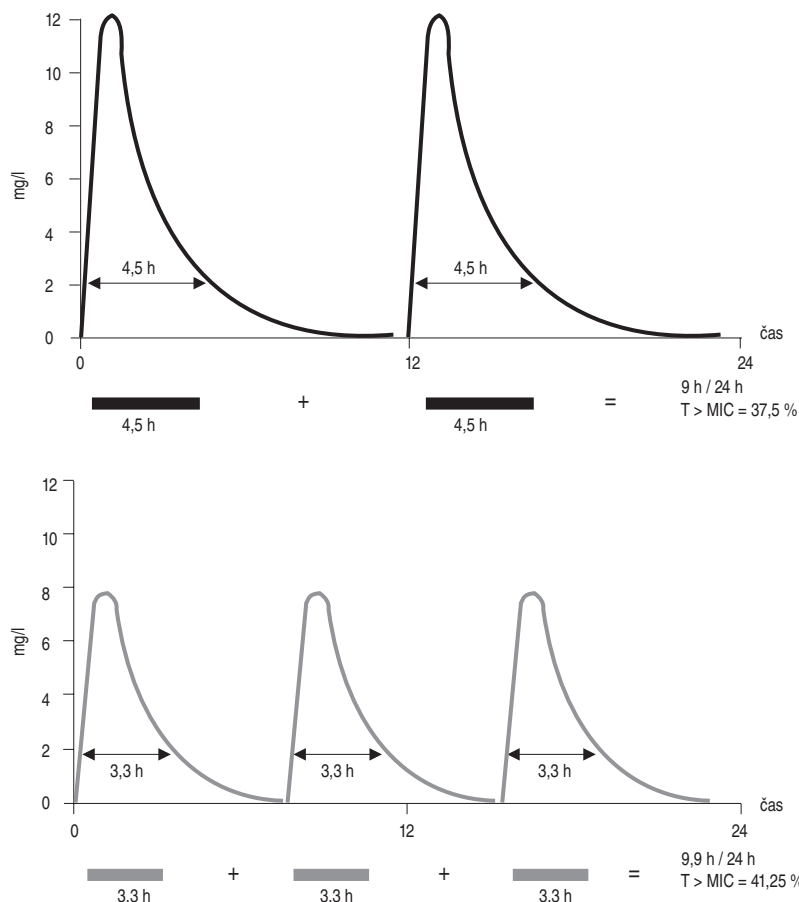
navazují (Penicillin Binding Proteins=PBP) a tím znemožňují tvorbu buněčné stěny. Jiný jde o tzv. eflux, při němž bakterie vypudí nevhodné sloučeniny, např. antibiotikum. V některých evropských zemích, zvláště na jihu, ale i na Slovensku a v Maďarsku, v určitých oblastech narostla penicilinorezistence izolovaných pneumokoků i přes 20%. V ČR je zatím situace příznivější, i když i zde se zvolna zhoršuje, ale vyložená rezistence je pod 5%, častější je jen hraniční citlivost. Tu lze překonat podáním amoxicilinu, ale opět ve zvýšených dávkách 50–90 mg/kg/den rozděleně do dvou až tří porcí. Bakteriální infekce v dýchacích cestách jsou však způsobeny i různými kmeny *Haemophilus influenzae* a *Moraxella catarrhalis*. Jde o gramnegativní mikroby, které mohou rušit účinnost betalaktamových antibiotik produkcí hydrolytických enzymů – betalaktamázy. U hemofilů je v ČR takových kmenů do 10%, ale moraxely produkují betalaktamázy prakticky vždy. Avšak aminopeniciliny jsou citlivé na tyto enzymy, které je hydrolyzují! Lékař během klinického vyšetření jen zřídka pozná, který

Graf 1. Sérové koncentrace volného V-PEN a MIC₉₀ některých mikrobů

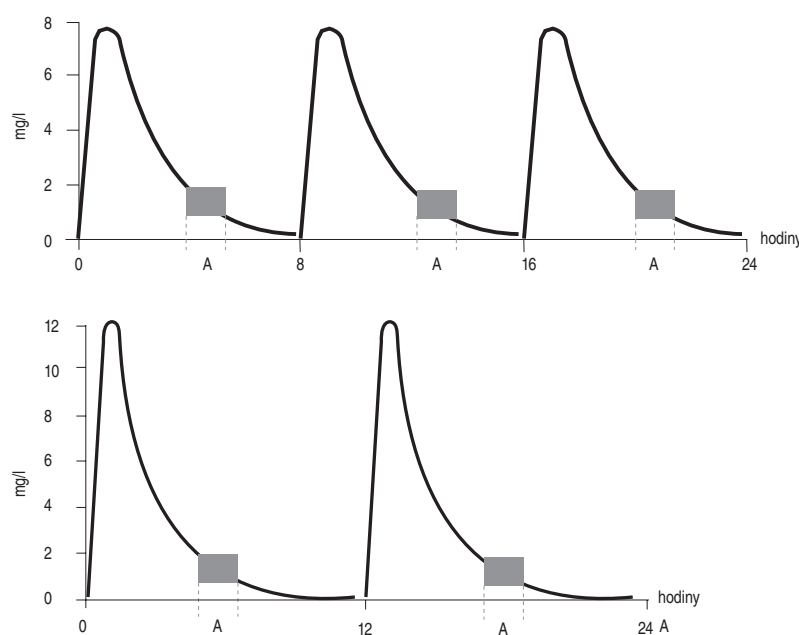


prof. MUDr. Jiří Havlík, DrSc.
1. infekční klinika FN Na Bulovce, Budínova 2, 182 00 Praha 8
e-mail: havlikjiri@hotmail.com

Graf 2. Schématické křivky farmakokinetických dat převzaté z publikace Drusano & Craig (5), které ukazují podobný celkový T > MIC u obou dávkovacích schémat Augmentinu (BID a TID) pro hodnotu MIC 2 mg/l po dobu 24 hodin



Graf 3. Teoretická „selekční okna“ při aplikaci Augmentinu třikrát denně (nahore) a při aplikaci augmentinu dvakrát denně (dole)



patogen infekci vyvolal. Proto jestliže je ověřeno nebo je jen podezření, že infekci způsobil některý z mikrobů, který produkuje betalaktamázy, musí se zvolit taková antibiotika, která

odolávají účinku těchto enzymů. To jsou buď cefalosporiny druhé generace (cefuroxim axetil a cefprozil) nebo aminopeniciliny potencionované inhibitory betalaktamáz (amoxicilin s klavulaná-

tem a ampicilin se sulbaktamem). V testech in vitro se prokázalo, že tyto přípravky jsou jak na pneumokoky (včetně rezistentních na penicilin), tak i na hemofily a moraxely (tedy producenty betalaktamáz) velmi dobře účinné a rezistence na ně je zcela výjimečná. Při takových infekcích je u dospělých i dětí nejčastěji předepisována kombinace amoxicilinu s klavulanátem draselným, který pod názvem Augmentin je ordinován nemocným s úspěchem již více než 20 let. Ovšem i při ordinování tohoto přípravku je nutné použít vyšší dávky, než bylo dříve doporučováno. Nově zaváděné formy tohoto přípravku mají výrazně snížený podíl klavulanátu k amoxicilinu na 1:7, což znamená, že v tabletě 1 g je 875 mg antibiotika a 125 mg inhibitoru. Ale i toto množství klavulanátu stačí k ireverzibilní vazbě na betalaktamázy gramnegativních patogenů a tím je antibiotikum chráněno před rušícím účinkem betalaktamáz. Snížené množství inhibitoru navíc omezuje jeho možné nežádoucí působení.

Podobně pro pediatrickou potřebu bylo výrobcem upraveno složení prášku pro přípravu sirupu. Po naředění je v 5 ml sirupu 400 mg amoxicilinu a 59 mg klavulanátu, tedy opět je poměr antibiotika k inhibitoru 7:1. Farmakokinetické studie ověřily, že při dávkách 50 mg/kg/den amoxicilinu je možné prodloužit dávkovací interval na 12 hodin (2). Již výše bylo uvedeno, že k dosažení terapeutického efektu u středně závažných infekcí způsobených bakteriemi citlivými na betalaktamová antibiotika je nezbytné, aby jejich hladina přesahovala MIC pro tyto patogeny aspoň po dobu 40% dávkovacího intervalu. Jak je zřejmé z grafu 2 (5), již dávka 1 g amoxicilinu s klavulanátem každých 12 hodin udržuje MIC pro pneumokoky i hemofily (tj. nad 2 mg/ml) po dobu 9 hodin, tj. 40% dávkovacího intervalu. Shodně je tomu i při aplikaci 500 mg amoxicilinu se 125 mg klavulanátu každých 8 hodin. Graf 3 dále ukazuje, že tzv. selekční okna, tj. doba, během níž může dojít k selekci bakterií relativně rezistentních k amoxicilinu, je při dvanáctihodinovém dávkování kratší, než při podávání každých 8 hodin. Porovnání klinické účinnosti při dávkování Augmentinu v osmihodinových a dvanáctihodinových intervalech bylo sledováno Garauem a spol. (6) na skupinách 226 nemocných s komunitní pneumonií. Při dávkování buď každých 12 hodin 1 g, tj. 875 mg amoxicilinu a 125 mg klavulanátu po 7 dní, nebo po shodnou dobu každých 8 hodin 500 mg amoxicilinu a 125 mg klavulanátu. Terapeutický úspěch byl v obou skupinách 90%, tedy shodný. V ČR bychom při aplikaci dvakrát denně podle doporučených směrnic u nemocných se zápalom plic spíše podávali dávku dvojnásobnou, tj. u pacienta vážícího 70 kg 2 g každých 12 hodin, což odpovídá 50 mg amoxicilinu/kg/den. Pro tříleté dítě o hmotnosti 16 kg s onemocněním způsobeným hemofily,

pneumokoky, či moraxelami nebo jinými citlivými mikroby je tedy vhodná dávka 5 ml sirupu Augmentin Duo každých 12 hodin, což je 50 mg amoxicilinu/kg/den.

Spolehlivost a výhodnost takové terapie byla v zahraničí mnohokrát publikována při onemocněních dospělých (1), tak i dětí (3, 4). Podávání kombinace amoxicilinu s klavulanátem ve vhodných dávkách jen dvakrát denně zajistí jednak terapeutický úspěch, ale i zvýší compliance léčených, zvláště dětí.

Literatura

1. Calver AD, Walsh NS, Quinn PF, et al. Dosing of amoxicillin/ clavulanate given every 12 hours is as effective as dosing every 8 hours for treatment of lower respiratory tract - infection. Clin Infect Dis 1997; 24: 570–574.
2. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibiotic dosing of mice and men. Clin Inf Dis 1998; 26: 1–10.
3. Damrikaniert L, Jauregul AC, Kzadri M. Efficacy and safety of amoxycilin/clavulanate (Augmentin) twice daily versus three times daily in the treatment of otitis media in children. J Chemother 2000; 12: 79–87.
4. Doležal T. Účinnost a bezpečnost kombinace amoxicilin/ kyselina klavulanová v pediatrii. Čes.-slov. Pediat 2002; 57/5: 240–242.
5. Drusano GL, Craig WA. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the selection of antibiotics for respiratory tract infections. J Chemother 1997; 9(Suppl 3): 38–44.
6. Garau J, Twynholm M, Garcia-Mendes E. Comparative efficacy and safety of oral pharmacokinetically enhanced amoxicillin/ clavulanate b. d. versus oral amoxicilin/clavulanete 825/125mg t. d. s. in CAP. 12th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Milan, Italy, April 2002: Abstract P 1374.