

# FARMAKOKINETIKA PENICILINSKIH ANTIBIOTIKOV: PREKLOP IZ INTRAVENSKE NA PERORALNO TERAPIJO

## PHARMACOKINETICS OF PENICILLIN ANTIBIOTICS: INTRAVENOUS-TO-ORAL SWITCH THERAPY

Alenka Premuš Marušič<sup>1</sup>, Igor Locatelli<sup>2</sup>, Aleš Mrhar<sup>2</sup>

Prispelo: 6. 1. 2010 - Sprejeto: 11. 5. 2010

Pregledni znanstveni članek  
UDK 577.182.22:577.31, 615.33

### Izveleček

Penicilinski antibiotiki delujejo baktericidno in spadajo med časovno odvisne antibiotike. Za večino penicilinov je značilna kratka razpolovna doba eliminacije. Benzilpenicilini se po peroralni aplikaciji ne absorbirajo, ampicilin in kloksacilin se sicer absorbirata, vendar slabo, medtem ko se amoksicilin skoraj v celoti absorbira. Pri slednjem je smotrno z intravenske terapije preklopiti na peroralno, če lahko s peroralno aplikacijo dosežemo plazemske koncentracije penicilina, primerljive s tistimi po intravenski aplikaciji, t. j. enako povprečno plazemsko koncentracijo penicilina v stacionarnem stanju. Posledično lahko pričakujemo enako učinkovitost obeh aplikacij. Smiselnost preklopne terapije je treba proučiti predvsem s stališča bolnika, saj ni primerna za bolnike, ki so v kritičnem stanju in imajo močno zvišano telesno temperaturo ali malabsorpcijski sindrom. Prednost preklopne terapije pa je v tem, da zmanjša pojavnost flebitisa in seps. V članku sta obravnavana dva primera preklopne terapije. Na osnovi farmakokinetičnih simulacij in indeksov učinkovitosti protibakterijskega zdravljenja je pokazana primerljivost intravenske terapije z ampicilinom in peroralne terapije z amoksicilinom, medtem ko preklopna terapija pri zdravljenju osteomielitisa s kloksacilinom ostaja nedorečena. Na podlagi predstavljenih primerov članek ilustrativno prikazuje, da ustrezna razlaga farmakokinetičnih parametrov bistveno pripomore k pravočasnemu preklopu z intravenske na peroralno terapijo s penicilinom. Takšna terapija je bolniku bolj prijazna, poleg tega pa prispeva k zniževanju stroškov za zdravljenje z zdravili v bolnišnicah ob še vedno varni in učinkoviti farmakoterapiji bakterijskih okužb.

**Ključne besede:** penicilinski antibiotiki, farmakokinetika penicilinov, preklopna terapija.

Review article  
UDC 577.182.22:577.31, 615.33

### Abstract

Penicillin antibiotics are time-dependent bactericidal agents. Most of them have very short elimination half-life. As regards their bioavailability, benzylpenicillins are not absorbed following oral administration, while oral ampicillin and cloxacillin are poorly absorbed, and amoxicillin is almost completely absorbed. These drugs are suited for intravenous to oral switch provided that plasma concentrations after oral administration are comparable to those following intravenous application. The assessment is made by calculating the average steady-state plasma concentration. Consequently, the same bactericidal activity can be expected. Oral therapy has many advantages over intravenous administration, including lower treatment costs, shorter hospital stay, lower incidence of phlebitis and sepsis, and greater patient convenience. However, switch therapy is not possible in critically-ill patients, and in patients with fever, increased inflammatory parameters, or malabsorption syndrome. This paper presents two cases of intravenous to oral antibiotic switch therapy. On the basis of pharmacokinetic simulations and evaluation of the efficacy of antibacterial treatment, oral amoxicillin therapy was found to be comparable to intravenous ampicillin treatment; the suitability of switching intravenous to oral cloxacillin for the treatment of osteomyelitis

<sup>1</sup>Splošna bolnišnica Murska Sobota, Ulica dr. Vrtnjaka 6, 9000 Murska Sobota  
<sup>2</sup>Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana  
Kontakti naslov: e-pošta: alenka.premus@sb-ms.si

*remains unascertained. Based on appropriate interpretation of pharmacokinetic parameters, intravenous to oral antibiotic switch therapy has proved to be an effective and safe pharmacotherapy for bacterial infections.*

**Key words:** penicillin antibiotics, pharmacokinetics of penicillins, switch therapy

## 1 Uvod

Zdravila za sistemske zdravljenje okužb (skupina J po ATC-klasifikaciji) se uvrščajo med v bolnišnicah najpogosteje uporabljena zdravila. Na kirurškem oddelku Splošne bolnišnice Murska Sobota so stroški za zdravila za sistemske zdravljenje okužb v zadnjih treh letih znašali kar 53 % vseh stroškov za zdravila na tem oddelku. Poraba zdravil za sistemske zdravljenje okužb v bolnišnicah se spremlja na državni in mednarodni ravni (1). Druge bolnišnice v Sloveniji izkazujejo primerljive ali pa še višje stroške za zdravila za sistemske zdravljenje okužb. V Sloveniji so najpogosteje predpisana zdravila za sistemske zdravljenje okužb penicilini (2). Za uporabo zdravila za sistemske zdravljenje okužb je potrebna ustrezna indikacija, izbrani morajo biti ustrezen odmerek, odmerni interval in trajanje zdravljenja. Če se z zdravili za sistemske zdravljenje okužb zdravi neustrezno, se lahko povečata tveganje za pojav neželenih učinkov ter verjetnost za razvoj mikroorganizmov, odpornih proti antibiotikom (3).

Zdravila za sistemske zdravljenje bakterijskih okužb (J01) se po Registru zdravil Republike Slovenije delijo na naslednje podskupine (4): tetraciklini (J01A), betalaktamski antibiotiki, penicilini (J01C), drugi betalaktamski antibiotiki (J01D), sulfonamidi in trimetoprim (J01E), makrolidi, linkozamidi in streptogramini (J01F), aminoglikozidni antibiotiki (J01G), kinolonske protimikrobne učinkovine (J01M) ter druge protimikrobne učinkovine (J01X) (4). Penicilinske antibiotike torej prištevamo k antibiotikom, ki imajo v molekuli betalaktamski obroč. Poznamo več polsintetičnih in tudi povsem sintetične derivate. Delujejo baktericidno, njihov protimikrobni spekter pa je različen. Penicilinski antibiotiki kompetitivno in ireverzibilno inhibirajo encim alanintranspeptidazo, ki katalizira sintezo mureina; ta je sestavni del bakterijske celične stene. Delovanje penicilinov je zelo selektivno, saj človeške in živalske celice ne vsebujejo mureina; tega v večji meri najdemo v celični steni grampozitivnih bakterij (G+), veliko manj pa ga je v celični steni gramnegativnih bakterij (G-).

Glede na način delovanja ločimo dve vrsti protimikrobnih zdravilnih učinkovin (3):

- zdravilne učinkovine, pri katerih je stopnja baktericidnosti odvisna od koncentracije učinkovine,

saj se z večanjem slednje večja tudi hitrost uničevanja mikroorganizmov; takšna zdravila so npr. aminoglikozidi in kinoloni,

- zdravilne učinkovine, pri katerih je hitrost uničevanja mikroorganizmov odvisna od časa, ko je plazemska koncentracija nad določeno vrednostjo, t. j. minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK); značilni predstavniki so betalaktamski antibiotiki.

## 2 Učinkovitost in delovanje betalaktamskih antibiotikov

MIK je opredeljena kot najmanjša koncentracija protimikrobne zdravilne učinkovine, ki po 18 ali 24 urah izpostavljenosti prepreči rast mikroorganizmov pri temperaturi od 35°C do 37°C. Glede na stopnjo zaviranja rasti mikroorganizmov določimo  $MIK_{50}$ ,  $MIK_{75}$ ,  $MIK_{90}$  ali  $MIK_{100}$ , kjer dosežemo 50-, 75-, 90- ali 100-odstotno inhibiranje rasti mikroorganizmov (3). Najpogosteje se uporablja  $MIK_{90}$ . Poskusi na živalih so pokazali, da je čas, ko koncentracija presega MIK, najpomembnejši dejavnik, s katerim lahko napovemo uspeh zdravljenja z betalaktamskimi oziroma penicilinskimi antibiotiki. Za te antibiotike velja, da imajo kratkotrajne poantibiotični učinek. Njihov indeks učinkovitosti je tako opredeljen kot čas, ko je plazemska koncentracija penicilina nad MIK ( $t_{>MIK}$ ), in ga podajamo kot delež časa odmernega intervala. Čas nad MIK je odvisen od povzročiteljev okužb. Za streptokoke velja  $t_{>MIK} = 24 \pm 9\%$ , pri stafilokokih pa  $t_{>MIK} = 41 \pm 12\%$  (5).

Raziskave, za potrebe katerih so živali z okužbami dihal zdravili z različnimi betalaktamskimi antibiotiki, so pokazale, da je za optimalno zdravljenje potrebna takšna shema odmerjanja karbapenemskih antibiotikov, pri kateri je od 20 % do 40 % časa odmernega intervala plazemska koncentracija nad MIK. Pri penicilinih je priporočljivo, da je  $t_{>MIK}$  od 30 % do 50 %, pri cefalosporinih pa od 40 % do 70 % (3, 5). V zadnjih letih je bilo izvedenih nekaj raziskav, s katerimi se preizkuša učinkovitost betalaktamskih antibiotikov, apliciranih s kontinuirano infuzijo, v primerjavi z intermitentno infuzijo. Rezultati teh raziskav kažejo na večjo klinično učinkovitost zdravljenja s cefalosporini, če je njihova plazemska koncentracija ves čas odmernega intervala nad MIK ali celo nad štirikratno vrednostjo MIK (6). Podobno so dokazali tudi pri terapiji s piperacilin/

tazobaktamom za zdravljenje okužb s *Pseudomonas aeruginosa* (7).

Učinkovitost betalaktamskega antibiotika je odvisna tudi od odpornosti povzročiteljev bakterijskih okužb. Obstaja več mehanizmov odpornosti proti penicilinu: izločanje betalaktamaz, redukcija prepustnosti zunanje membrane in prisotnost modificiranih penicilin-vezavnih mest. Betalaktamaze so encimi, ki jih izločajo različni stafilokoki, *Neisseria gonorrhoeae* in *Haemophilus spp.*, medtem ko jih streptokoki ne izločajo. Delujejo tako, da cepijo betalaktamski obroč in s tem inaktivirajo betalaktamski antibiotik (8). To lahko preprečimo s hkratno uporabo inhibitorjev betalaktamaz, kot je na primer klavulanska kislina. Druga betalaktamazna inhibitorja sta sulbaktam in tazobaktam. Na nekatere penicilinske antibiotike pa običajne betalaktamaze ne delujejo. Ker so ti antibiotiki običajno učinkoviti pri zdravljenju okužb s stafilokoki, jih imenujemo tudi antistafilokokni antibiotiki (skupina J01CF po ATC-klasifikaciji). Primera takega penicilinskega antibiotika sta kloksacilin in flukloksacilin. Ti antibiotiki so prva izbira za zdravljenje okužb s stafilokoki.

### 3 Farmakokinetika penicilinskih antibiotikov

Penicilinski antibiotiki se izločajo skozi ledvice, večinoma z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo. Odmerka pri blagi ledvični okvari, ko je kreatininski očistek (CLcr) med 50 in 80 mL/min, ni treba prilagajati. Če je kreatininski očistek manjši (CLcr = 10-50 mL/min), podaljšamo odmerni interval za 50 % (npr. z vsakih 8 ur na vsakih 12 ur). Če je CLcr < 10 mL/min, odmerni interval podaljšamo za 50–200 % (npr. z 8 ur na 12–24 ur) (9). V tabeli 1 so povzeti farmakokinetični parametri penicilinskih antibiotikov, ki jih uporabljamo v Sloveniji (9, 10). Iz tabele 1 je razvidno, da ima večina penicilinskih antibiotikov zelo kratko biološko razpolovno dobo (od 30 do 90 minut), kar je posledica hitre eliminacije penicilinov iz telesa. Zaradi kratke biološke razpolovne dobe se odmerjajo večkrat na dan. Obseg absorpcije amoksicilina je 90 %, fenoksimetilpenicilina 60–73 %, medtem ko je pri kloksacilinu obseg absorpcije manjši, bolj variabilen, in znaša od 37–60% (9, 10).

Upoštevajoč farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti se je pri amoksicilinu, večinoma v kombinaciji s klavulansko kislino, uveljavilo odmerjanje dvakrat dnevno. V klinični raziskavi so pri bolnikih z okužbami spodnjih dihal potrdili enako klinično učinkovitost pri odmerjanju trikrat dnevno po 500/125 mg amoksicilina/

klavulanske kisline v primerjavi z odmerjanjem dvakrat dnevno 875/125 mg amoksicilina/klavulanske kisline (11). Prav tako so v dveh kliničnih raziskavah, v katerih so otroke z okužbami spodnjih dihal in okužbami srednjega ušesa zdravili z amoksicilinom in klavulansko kislino v obliki sirupa, dokazali enak uspeh zdravljenja pri odmerjanju dvakrat ali trikrat dnevno (12, 13). Po drugi strani pa je večjo učinkovitost kombinacije amoksicilina/klavulanske kisline mogoče doseči s peroralno obliko, ki zagotavlja podaljšano sproščanje amoksicilina/klavulanske kisline (SR). Pri tej obliki je  $t_{>MIK}$  daljši kot pri enakem odmerku amoksicilina/klavulanske kisline v obliki, ki omogoča takojšnje sproščanje (9). Poleg tega je zaradi manjše vsebnosti klavulanske kisline največji dnevni odmerek amoksicilina v SR-obliki (4000 mg) večji od največjega dnevnega odmerka amoksicilina s hitrim sproščanjem (1750 mg). Zato lahko s SR-obliko zdravimo tudi okužbe, povzročene s sevi *S. pneumoniae*, ki so manj občutljivi za amoksicilin, t. j. v primerih, ko je MIK amoksicilina večja od 2 mg/L, vendar manjša od 4 mg/L (intermediarna občutljivost) (9, 14).

Primerljivost plazemskih koncentracij po intravenski in peroralni aplikaciji izbranega penicilina lahko ovrednotimo s primerjanjem povprečnih plazemskih koncentracij tega antibiotika v stacionarnem stanju ( $C_{SS,av}$ ). Ta parameter lahko izračunamo z uporabo naslednje enačbe:

$$C_{SS,av} = \frac{F \cdot D}{CL \cdot \tau} = \frac{F \cdot D}{k_{el} \cdot V_D \cdot \tau} = \frac{F \cdot D \cdot t_{1/2el}}{\ln(2) \cdot V_D \cdot \tau}$$

Enačba 1.

Pri tem je F obseg absorpcije (pri intravenski aplikaciji postavimo  $F = 1$ ), D odmerek, CL očistek penicilina,  $V_D$  volumen porazdelitve,  $\tau$  odmerni interval in  $t_{1/2el}$  razpolovna doba eliminacije.

### 4 Preklop z intravenske na peroralno terapijo

Preklop z intravenske na peroralno terapijo z antibiotiki v farmakoterapiji bakterijskih okužb označuje postopek, pri katerem z intravenske terapije z antibiotikom preidemo na enak antibiotik (enaka učinkovina oziroma druga učinkovina z enakim spektrom delovanja), ki ga apliciramo peroralno (15,16). Največkrat omenjeni razlog, da ne prihaja do preklopne terapije, je domneva, da ima intravensko aplicirani antibiotik večji klinični učinek. Ta domneva v večini primerov ni podkrepljena z ustreznimi kliničnimi raziskavami. Z

Tabela 1. Farmakokinetični parametri penicilinskih antibiotikov in njihovo odmerjanje: podatki so iz posameznih povzetkov glavnih značilnosti zdravil (SmPC) (9, 10).

Table 1. The dosing regimens and pharmacokinetic parameters of penicillins. Source: Summary of Product Characteristics (SmPC) of each drug (9,10).

Zdravilna učinkovina Drug	Lastniško ime zdravila Brand name	Način aplikacije Administration route	Odmerjanje <sup>c</sup> Dosage	$t_{1/2\lambda_z}$ ŠminČ	F Š%Č	$f_b$ Š%Č	$t_{max}$ ŠminČ
Natrijev ampicilin Sodium ampicillinate	Penbritin amp.	i.v. / i.m.	500 mg na 6 ur 500mg/6 hrs	60-90	--	20	60 i.m.
Amoksicilin trihidrat Amoxicillin trihydrate	Hiconcil caps. Ospamox tbl.	p.o.	500 mg na 8 ur ali 1000mg na 12 ur 500mg/8hrs or 1000mg/12 hrs	60-90	90	15-25	60-120
Kalijev benzilpenicilin Benzylpenicillin potassium	Crystacillin amp.	i.v. / i.m.	1.000.000 IE na 6 ur 1.000.000 IU/6hrs	30	--	60	15-30 i.m.
Natrijev benzilpenicilin Benzylpenicillin sodium	Penicilin G- Natrium	i.v./i.m.	10.000.000 IE na 6 ur 1.000.000 IU/6hrs	30	--	55	15-30 i.m.
Benzatinijev benzilpenicilin Benzathine benzylpenicillin	Retarpen amp.	i.m.	1.200.000 IE na 1-4 tedne 1.200.000 IU/1-4 weeks	3-4 dni <sup>d</sup>	--	55	12-24
Benzatinijev fenoksimetilpenicilin Benzathine hexoxymethylpenicillin	Ospen tbl.	p.o.	1.000.000 IE na 8 ur 1.000.000 IE/8hr	30-40	60-73	80	30-60
Natrijev kloksacilin monohidrat Cloxacillin sodium monohydrate	Orbenin caps. Anaclosil caps.	p.o.	4x500 mg na 6 ur 4x500mg/6hr	30-45	37- 60 <sup>e</sup>	94	60-120
Natrijev kloksacilin monohidrat Cloxacillin sodium monohydrate	Orbenin amp.	i.v. / i.m.	1000 mg na 6 ur 1000mg/6hrs	30-45	--	94	30 i.m.
1. Amoksicilin trihidrat, Amoxicillin trihydrate 2. Kalijev klavulanat <sup>a</sup> Clavulanate potassium	Amoksiklav tbl. Betaklav tbl. Amoksiklav sirup	p.o.	1000 mg (875 + 125 <sup>a</sup> ) na 12 ur 1000mg/12hs	1. 78 2. 60-70	1. 90 2. 60- 75	1. 17- 20 2. 22- 30	60-150
1. Amoksicilin trihidrat in natrijev amoksicilin, Amoxicillin trihydrate and amoxicillin sodium 2. Kalijev klavulanat <sup>a</sup> Clavulanate potassium	Augmentin SR tbl.	p.o. <sup>b</sup>	2 tableti po 1062,5 mg (1000 + 62,5 <sup>a</sup> ) na 12 ur 2 tbs. (1062.5mg) /12hs	1. 76 2. 62	č100	1. 18 2. 25	1. 90 2. 62
1. Amoksicilin trihidrat, Amoxicillin trihydrate 2. Kalijev klavulanat <sup>a</sup> Clavulanate potassium	Amoksiklav amp., Betaklav S	i.v.	1200 mg (1000 + 200 <sup>a</sup> ) na 8 ur 1200mg/8hs	1. 78 2. 60-70	--	1. 17- 20 2. 22- 30	--
1. Natrijev piperacilin, Piperacillin sodium 2. Natrijev tazobaktamat <sup>a</sup> Tazobactam sodium	Tazocin amp.	i.v.	4500 mg (4000 + 500 <sup>a</sup> ) na 8ur 4500 mg/8hrs	1. 42-72 2. 42-72	--	1. 21 2. 23	--

i. v.: intravensko; i. m.: intramuskularno; p. o.: peroralno; IE:, internacionalne enote;  $t_{1/2\lambda_z}$ : biološka razpolovna doba;  $f_b$ : delež učinkovine v plazmi, ki je vezan na plazemske beljakovine;  $t_{max}$ : čas do maksimalne plazemske koncentracije (podan le za peroralno in intramuskularno aplikacijo); F: delež absorbirane učinkovine po peroralni aplikaciji (obseg absorpcije); SR: tablete s podaljšanim sproščanjem

<sup>a</sup> Inhibitor betalaktamaz  
<sup>b</sup> Farmaceutska oblika s podaljšanim sproščanjem

<sup>d</sup> Zaradi počasne absorpcije po intramuskularni aplikaciji

<sup>c</sup> Običajno (najpogostejše) odmerjanje za odraslo osebo

<sup>e</sup> Hrana zmanjša obseg absorpcije.

upoštevanjem farmakokinetičnih lastnosti antibiotikov lahko izvedemo preklop z intravenske na peroralno terapijo, ki ima enak klinični izid.

Preklopna terapija ni primerna za bolnike, ki so v kritičnem stanju, in pri bolnikih z močno zvišano telesno temperaturo (16). Pri teh je največkrat treba hitro ukrepati in v zelo kratkem času doseči visoke plazemske koncentracije antibiotika, kar lahko naredimo le z intravensko obliko terapije. Preklopna terapija tudi ni primerna za bolnike, ki imajo malabsorpcijski sindrom oziroma kakršne koli bolezni prebavnega trakta, zaradi katerih bi se lahko zmanjšala absorpcija učinkovine iz prebavil (16). Preklopna terapija prav tako ni primerna v situacijah, ko bolnik ne more zaužiti zdravila (nezavest, šok, paralitični ileus) ali če bruha. V vseh drugih primerih pa je preklopna terapija primerna. Ob tem je treba dodati, da peroralna aplikacija nekaterih antibiotikov lahko povzroči drisko (17). Še posebej so pri tem izpostavljeni otroci, zaradi nevarnosti pojava dehidracije. Zaradi spremembe v flori prebavnega trakta se lahko pojavi tudi okužba z bakterijo *Clostridium difficile*. Pojavnost neželenih učinkov antibiotikov na prebavni trakt lahko zmanjšamo s sočasno uporabo probiotikov, ki uravnavajo črevesno floro. Najpogosteje proučevan in dokazano učinkovit probiotik je sev mlečnokislinskih bakterij *Lactobacillus GG*, ki je običajno prisoten v človeškem prebavnem traktu (18). Protimikrobne učinkovine, ki imajo visoko biološko uporabnost in malo lokalnih neželenih učinkov na prebavni trakt, so še posebej primerne za preklopno terapijo. Takšne protimikrobne učinkovine so npr. kloramfenikol, klindamicin, metronidazol, trimetoprim/sulfometoksazol, doksiciklin, levofloksacin, moksifloksacin, flukonazol, itraconazol, vorikonazol in linezolid (15, 16). Po drugi strani pa se v preklopni terapiji uporabljajo tudi nekateri betalaktamski in makrolidni antibiotiki z nizko biološko uporabnostjo oziroma majhnim obsegom absorpcije ( $F$ ), za katere je bila dokazana enaka učinkovitost po peroralni in intravenski aplikaciji. Seveda je treba v tem primeru odmerek po peroralni aplikaciji ustrezno povečati, in sicer na vrednost, ki je enaka količniku  $D^{IV}/F$ , pri čemer je  $D^{IV}$  odmerek po intravenski aplikaciji.

Prednost preklopne terapije je poleg bolniku prijaznejšega zdravljenja tudi ugodnejši farmakoekonomski izid. Zdravljenje z antibiotiki, ki se aplicirajo peroralno, je veliko cenejše kot tisto, pri katerem se aplicirajo intravensko ali intramuskularno (pri nekaterih je dnevna terapija kar desetkrat cenejša). Prav tako se lahko skrajša čas hospitalizacije in s tem znižajo stroški, če vpeljemo preklopno terapijo takoj, ko je bolnik klinično stabilen. Zdravljenje z intravensko apliciranim antibiotikom je dražje zaradi večjih neposrednih medicinskih stroškov. Ti so:

- stroški same aplikacije: igla, brizga, raztopina za redčenje antibiotika,
- stroški intravenske linije: infuzijski sistem, i. v. kanila,
- stroški ustreznega shranjevanja že razredčenega antibiotika in ustreznega označevanja,
- stroški dela medicinskega osebja.

Poleg skrajšanega časa hospitalizacije so pri uporabi peroralne aplikacije penicilinov zaznali tudi manjšo pojavnost flebitisa in seps. V raziskavi, opravljeni v ZDA, so ocenili, da pojav flebitisa zaradi uporabe intravenske aplikacije penicilina povzroči dodaten strošek v višini 5000 USD (16).

## 5 Ampicilin intravensko/amoksicilin peroralno

Ampicilin in amoksicilin se po ATC-klasifikaciji uvrščata med širokospektralne peniciline. Oba imata primerljiv spekter delovanja na mikroorganizme (9). Tudi glede farmakokinetičnih lastnosti sta primerljiva. Oba imata približno enak volumen porazdelitve ( $V_D = 0,3$  L/kg oziroma 21 L pri človeku s telesno maso 70 kg) ter enako razpolovno dobo eliminacije ( $t_{1/2el} = 1,25$  h), razlikujeta pa se po biološki uporabnosti (9, 10). Obseg absorpcije ampicilina je zgolj 30–50%, medtem ko se amoksicilin skoraj popolnoma absorbira. Na sliki 1 sta prikazana tipična plazemska koncentracijska profila ampicilina (500 mg na 6 ur, intravensko) in amoksicilina (1000 mg na 12 ur, peroralno). Pri obeh profilih so plazemske koncentracije približno 50 % časa odmernega intervala nad MIK (postavljen na 4 mg/L), kar nakazuje na podobno protimikrobno učinkovitost (3). Tudi povprečni plazemski koncentraciji v stacionarnem stanju sta približno enaki. Namreč, z uporabo enačbe 1 lahko izračunamo, da je  $C_{ss,av} = 6,6$  mg/L, če peroralno apliciramo 1000 mg amoksicilina na 12 ur, medtem ko je  $C_{ss,av} = 7,1$  mg/L, če uporabimo intravensko aplikacijo 500 mg ampicilina na 6 ur.

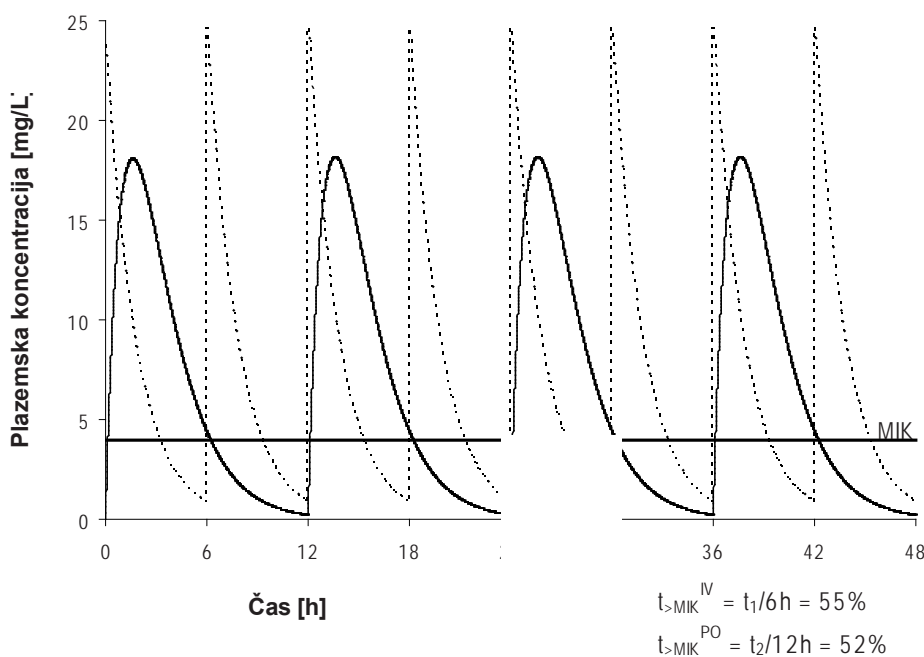
V smernicah Svetovne zdravstvene organizacije je bilo za zdravljenje pljučnice pri otrocih do nedavnega priporočeno zdravljenje z visokimi odmerki penicilinov, apliciranih parenteralno (npr. ampicilin). Zadnje raziskave so pokazale, da je zdravljenje s peroralno apliciranim amoksicilinom enako učinkovito. V klinični raziskavi NO-SHOTS so primerjali zdravljenje s parenteralnim ampicilinom in peroralnim amoksicilinom (19). Vanjo je bilo vključenih 2037 otrok s pljučnico, starih med 3 in 59 mesecev. Otroci iz prve skupine so najprej dva dni vsakih 6 ur parenteralno prejeli ampicilin v dnevni odmerku 100 mg/kg in nato

naslednje tri dni vsakih 12 ur peroralno amoksisicilin v dnevnem odmerku 80–90 mg/kg. Druga skupina je ves čas peroralno prejela amoksisicilin. Primerjali so klinične učinke 1., 3., 6. in 14. dan. Dokazali so, da je bilo zdravljenje v obeh skupinah enako učinkovito. V skupini, ki je prejela antibiotik le peroralno, ni bilo nobenih zapletov, otroci so se lahko zdravili ambulantno in stroški zdravljenja so bili veliko nižji (19).

## 6 Kloksacilin intravensko/peroralno

Kloksacilin spada med antistafilokokne antibiotike in deluje na večino sevov *Staphylococcus aureus*. Indiciran je pri zdravljenju različnih okužb, ki jih povzročajo za meticilin občutljivi sevi *S. aureus* (MSSA). Zdravljenje

osteomielitisa, ki ga povzroča MSSA, je dolgotrajno in zahteva visoke odmerke kloksacilina (20). Pri odraslem človeku je tako priporočeno šesttedensko zdravljenje s kloksacilinom, in sicer v odmerku 2 g na vsakih 6 ur, apliciranim intravensko, kar prikazuje slika 2. Pogosto odmerjanje je potrebno zaradi zelo kratke razpolovne dobe eliminacije kloksacilina ( $t_{1/2el} = 40$  min). Po drugi strani pa smernice za zdravljenje osteomielitisa omenjajo preklon na peroralno terapijo, vendar šele po dveh tednih intravenske terapije in v zmanjšanem odmerku, t. j. 1 g kloksacilina na 6 ur (20). Zaradi zmanjšane odmerka kloksacilina plazemske koncentracije po peroralni aplikaciji niso primerljive s koncentracijami po intravenski aplikaciji, kar je razvidno iz slike 2. Z uporabo enačbe 1 in podatka, da je povprečen volumen porazdelitve kloksacilina

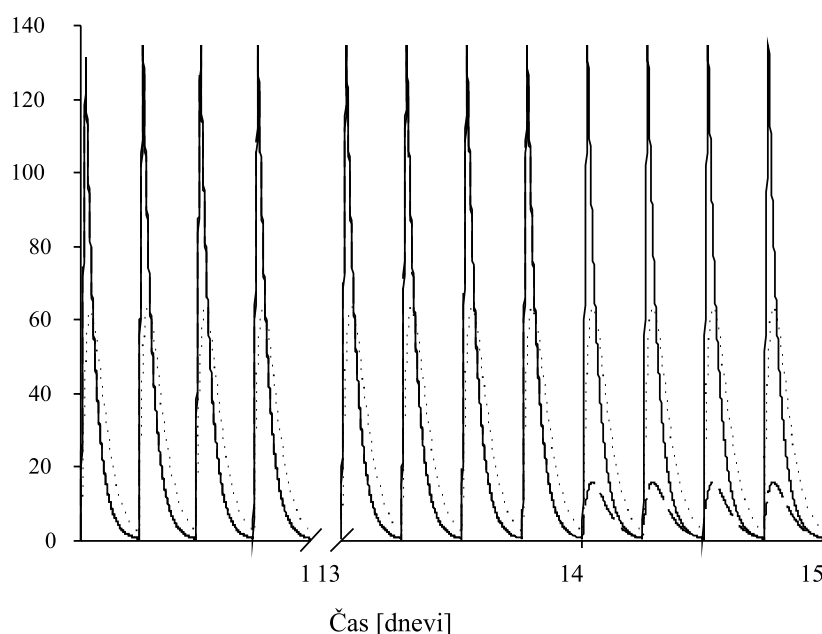


Slika 1. Simulacija plazemskih koncentracij ampicilina, apliciranega intravensko, v odmerku 500 mg na 6 ur (prekinjena krivulja), ter amoksisicilina, apliciranega peroralno, v odmerku 1000 mg na 12 ur (polna krivulja). Upoštevani farmakokinetični parametri (9): volumen porazdelitve ( $V_D = 21$  L oz. 0,3 L/kg), razpolovna doba eliminacije ( $t_{1/2el} = 1,25$  h), obseg absorpcije ( $F = 0,92$ ), konstanta hitrosti absorpcije ( $k_a = 0,7$  h<sup>-1</sup>). Minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) je postavljena na 4 mg/L. Za obe aplikaciji sta podana izračuna za čas nad MIK ( $T_{>MIK}$ ).

Figure 1. Simulation of plasma concentration profiles of ampicillin after bolus intravenous administration of 500 mg every 6 h (dashed curve) and amoxicillin after oral administration of 1000 mg every 12 h (solid curve). Pharmacokinetic parameters used (9): volume of distribution ( $V_D = 21$  L or 0.3 L/kg), elimination rate half-life ( $t_{1/2el} = 1,25$  h), extent of absorption ( $F = 0.92$ ), absorption rate constant ( $k_a = 0.7$  h<sup>-1</sup>). Minimal inhibitory concentration (MIK) is set at 4 mg/L. The time above MIK ( $T_{>MIK}$ ) is also calculated.

12 L, povprečen obseg absorpcije pa 50 % (21,22), lahko izračunamo, da je pri intravenski terapiji (2 g na 6 ur)  $C_{ss,av}$  kloksacilina enaka 28 mg/L, pri peroralni terapiji (1g na 6 ur) pa štirikat nižja;  $C_{ss,av} = 7.0$  mg/L. Če bi hoteli s peroralno aplikacijo doseči primerljive plazemske koncentracije kloksacilina, ki jih dobimo po intravenski aplikaciji, bi morali zaradi nizke biološke uporabnosti odmerek kloksacilina pri peroralni aplikaciji podvojiti. Potek plazemskih koncentracij v hipotetični peroralni aplikaciji 4 g kloksacilina (8 kapsul Anaclosila po 500 mg) na vsakih 6 ur je tudi prikazan na sliki 2. Preklopna terapija, ki bi dajala primerljive plazemske koncentracije kloksacilina, se v praksi ne izvaja, saj se lahko pri tako visokih

odmerkih kloksacilina poveča pojavnost neželenih učinkov na prebavila, problematičen pa je lahko tudi vnos relativno velike količine pomožnih snovi, ki so v farmacevtski obliki, npr. magnezijevega stearata. Kljub temu smernice dopuščajo preklop na peroralno terapijo s kloksacilinom, vendar šele po dveh tednih in s štirikat nižjim vnosom kloksacilina v centralni krvni obtok, kar verjetno zadošča pri bolnikih z izboljšano klinično sliko osteomielitisa (20). Na tem mestu velja omeniti, da se za zdravljenje osteomielitisa pri otrocih priporoča le štiridnevna intravenska terapija, nato prehod na peroralno terapijo z drugim antibiotikom, in sicer s klindamicinom 40mg/kg/dan, razdeljeno na 3 do 4 odmerke dnevno, skupno le tri tedne (23).



Slika 2. Simulacija plazemskih koncentracij kloksacilina pri zdravljenju osteomielitisa. Intravenska aplikacija 2 g kloksacilina v obliki 30-minutne infuzije vsakih 6 ur (polna krivulja), hipotetična peroralna aplikacija v odmerku 4 g na 6 ur (točke). Kombinirani odmerni režim z 2 g kloksacilina intravensko na 6 ur, 2 tedna, nato nadaljevanje s peroralno aplikacijo v odmerku 1g kloksacilina na 6 ur, je prikazan s prekinjeno krivuljo. Upoštevani farmakokinetični parametri (16, 17): volumen porazdelitve ( $V_D = 12L$ ), razpolovna doba eliminacije ( $t_{1/2el} = 40$  min), obseg absorpcije ( $F = 0,5$ ), konstanta hitrosti absorpcije ( $k_a = 1,0$  h<sup>-1</sup>).

Figure2. Simulation of cloxacillin plasma concentration profiles during the treatment of osteomyelitis. Intravenous administration (solid curve) of 2g cloxacillin every 6 h as a 30-minute infusion, hypothetical oral administration (dotted curve) of 4g cloxacillin every 6 h, and combined dosage regimen (dashed curve); 2g cloxacillin every 6 h intravenously for 2 weeks followed by 1g cloxacillin every 6 h orally. Pharmacokinetic parameters used (16.17): volume of distribution ( $V_D = 12L$ ), elimination rate half-life ( $t_{1/2el} = 40$  min), extent of absorption ( $F = 0.5$ ), absorption rate constant ( $k_a = 1.0$  h<sup>-1</sup>).

## 7 Zaključek

Penicilinski antibiotiki so pri nekaterih indikacijah še vedno zelo učinkoviti. Njihova uporaba v ustreznih odmerkih je smiselna in prehod na druge skupine antibiotikov večinoma ni potreben. Penicilinski antibiotiki so med najcenejšimi antibiotiki, še posebej če jih uporabljamo v peroralni obliki. Pri preklopu z intravenske na peroralno terapijo je treba upoštevati tudi farmakokinetične lastnosti izbranega antibiotika in se odločiti za najustreznejši režim odmerjanja zdravila. Pri tem lahko zelo uspešno sodelujeta zdravnik in klinični farmacevt, vsak s specifičnimi znanji s svojega področja. Terapija je tako optimizirana s kliničnega kot tudi stroškovnega vidika.

### Literatura

- Čižman M, Bajec T, Pečar Čad S, Jenko S, Kopač Z, Bogovič M, et al. Poraba antibiotikov v slovenskih bolnišnicah v obdobju 2004-2008 od nacionalne ravni do ravni oddelkov. *Zdrav Vestn* 2009; 78: 717-25.
- Čižman M. in sod. Poraba antibiotikov v slovenskih bolnišnicah v letu 2006 in 2007. V: *Infektološki simpozij 2009. Novosti. Okužbe, povezane z zdravstvom. Marec 2009*: 27-34.
- Pavličič M, Mrhar A. Kako zagotoviti najprimernejše odmerjanje protimikrobnih zdravil. *Zdravniški vestnik* 2001; 70: 547-52.
- Register zdravil Republike Slovenije. Inštitut za varovanje zdravja RS. Pridobljeno 11.12.2009 s spletne strani: [http://www.ivz.si/knjiznica/arhiv/reg\\_zdravil/PDA/INDEX.HTM](http://www.ivz.si/knjiznica/arhiv/reg_zdravil/PDA/INDEX.HTM).
- DeRyke CA, Lee SY, Kuti JL, Nicolau DP. Optimising dosing strategies of antibacterials utilising pharmacodynamic principles: impact on the development of resistance. *Drugs* 2006; 66: 1-14.
- Mouton JW, Vinks AA. Continuous infusion of beta-lactams. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 598-606.
- Kim MK, Capitano B, Mattoes HM, Xuan D, Quintiliani R, Nightingale CH, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of Two Dosing Regimens for Piperacillin-Tazobactam. *Pharmacotherapy* 2007; 22: 569-77.
- Božidar V. *Farmakoterapijski priručnik* (5. izdaja). Medicinska naklada Zagreb, 2007.
- Posamezni povzetki glavnih značilnosti zdravil (SmPC). V: Baza podatkov o zdravilih. Upravljalac: Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke. Pridobljeno 11.12.2009 s spletne strani: <http://www.zdravila.net/>.
- McEvoy GK, editor. *American Hospital Formulary Service (AHFS) drug information*. American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, MD, 2002.
- Balgos AA, Rodrigues-Gomez G, Nasnas R. et al. Efficacy of twice-daily amoxicillin/clavulanate in lower respiratory tract infections. *Int J Clin Pract* 1999; 53: 325-30.
- Cook RC, Zachariah J, Cree F, Harrison HE. Efficacy of twice-daily amoxicillin/clavulanate (Augmentin-Duo 400/57) in mild to moderate lower respiratory tract infection in children. *Br J Clin Pract* 1996; 50: 125-8.
- Damrikarnlert L, Jauregui AC, Kzadri M. Efficacy and safety of amoxicillin/clavulanate (Augmentin) twice daily versus three times daily in the treatment of acute otitis media in children. *J Chemoter* 2000; 12: 79-87.
- Ribič H., Štrumbelj I. Interpretacija antibiograma za zdravnike. *Zavod za zdravstveno varstvo Murska Sobota*, 2002.
- Scheinfeld NS, Allan J, Kutler C. Intravenous-to-Oral Switch Therapy. *Medscape*; Oktober 2007. Pridobljeno 11.12.2009 s spletne strani: <http://emedicine.medscape.com/article/237521-overview>.
- Cunha BA. Antibiotic intravenous to oral switch therapy. *Postgrad Med* 1997; 100: 111-28.
- Surawicz C. Antibiotic-Associated Diarrhea in Children: How Many Dirty Diapers? *J Ped Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 22-26.
- Saavedra JM. Probiotics plus antibiotics: Regulating our bacterial environment. *J Pediatr* 1999; 135: 535-7.
- Hazir T, Fox LM, Nisar YB, Fox MP, Ashraf YP, MacLeod WB, et al. Ambulatory short-course high-dose oral amoxicillin for treatment of severe pneumonia in children: a randomised equivalency trial. *Lancet* 2008; 371: 49-56.
- Porter RS, Kaplan JL. *The Merck Manual Online Medical Library: For healthcare professionals*. Pridobljeno 11.12.2009 s spletne strani: <http://www.merck.com/mmpe/lexicomp/cloxacillin.html>.
- Spino M, Chai RP, Isles AF, Thiessen JJ, Tesoro A, Gold R, et al. Cloxacillin absorption and disposition in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1984; 105: 829-35.
- Levy M, Egersegi P, Strong A, Tesoro A, Spino M, Bannatyne R, et al. Pharmacokinetic analysis of cloxacillin loss in children undergoing major surgery with massive bleeding. *Antimicrob Agents Chemoter* 1990; 34: 1150-53.
- Peltola H, Unkila-Kallio L, Kallio M, et al. Simplified Treatment of Acute Staphylococcal Osteomyelitis of Childhood. *Pediatrics* 1997; 99: 846-50.