

účinnost a velmi dobrou snášenlivost. Při clearance oxacilinu 279 ml/min/1,73 m² a distribučním objemu 13 L/1,73 m² a vazbě na albumin 94,2 % (1), dosáhneme dávkováním 2 g po 4 hodinách při MIC 0,5 mg/l poměru času volné frakce v krvi nad MIC ($T > MIC$) odhadem 56 % (výpočetem při použití zjednodušeného 1kompartimentového modelu, kinetikou 1. řádu pro jednu bolusovou dávku). To je hodnota spojována s terapeutickým úspěchem u penicilinů ($T > MIC$ 50–60 %) (2). Pokud však máme pacienta se stálým zdrojem infekce a oslabenou imunitou, může být tímto dávkováním obtížné dosáhnout sterilních hemokultur, resp. terapeutických cílů. Někteří autoři stanovují cílové hladiny až na 4x MIC na konci dávkového intervalu (3). Takového cíle nelze za obvyklých okolností dosáhnout konvenčním – intermitentním dávkováním.

Ačkoli prodloužením infuze dosáhneme rychleji léčby bakteriémie, primárních cílů léčby infekce – jako je snížení mortality nebo zkrácení doby hospitalizace, nemusí být dosaženo (4). Není tak dostatek klinických dat pro změny v klinických doporučeních a preferenci kontinuální infuze. Intermitentní podání je v doporučeních odborných společností u MSSA endokarditidy, infekcí protézových kostních náhrad a také jej uvádí výrobce (Prostaphlin®). Podání kontinuálních infuzí je tedy off-label a měl by o takovém postupu být informován pacient.

Kazuistika

61letý výrazně polymorbidní pacient s chronickým selháním ledvin na podkladě diabetické nefropatie, se zavedeným permanentním dialyzačním katetrem (PermCath) byl přijat na interní oddělení pro septický stav. Byla zahájena parenterální hydratace, empiricky byl vstupně podán cefotaxim v redukované dávce s ohledem na renální dysfunkci. V hemokulturách (odebraných 1. den hospitalizace) byla prokázána přítomnost MSSA (MIC oxacilinu byla stanovena na 0,25 mg/L), který byl prokázán i v moči. Při průkazu levostranné hydronefrózy byla založena punkční nefrostomie, s odtokem hnisu. Při znalosti původce septického stavu bylo změněno antibiotikum na oxacilin v dávce 2 g až 4 hodiny, v infuzi podávané 15 minut (den 3). Dále pak byl při znalosti infekčního agens odstraněn PermCath (jako nejpravděpodobnější zdroj infekce z hrotu skutečně MSSA izolován), dialýzy byly nadále prováděny přes nově zavedený dočasný dialyzační katetr.

V rámci došetřování možné diseminace infekce byla diagnostikována septická artritida levého sternoklavikulárního skloubení a nalezen trombus v pravé síni (kde byl dříve zaveden hrot PermCathu) se septickými emboly v plicích bilaterálně. Echokardiograficky nebyly popsány známky postižení chlopní, při intrakardiálním trombu byla zahájena antikoagulační terapie.

7. den hospitalizace byl proveden odběr kontrolních hemokultur, ve kterých byl nadále izolován MSSA. Na kontrolním CT byla popsána progresse kolekce tekutiny kolem levého sternoklavikulárního skloubení, trombus v pravé síni na CT již nebyl patrný. Vzhledem k tomu, že z hemokultur (odebraných v den 10) byl opět izolován dobře citlivý MSSA (MIC oxacilinu 0,125 mg/l), byly od 15. dne prodlouženy délky podávaných infuzí oxacilinu na 3 hodiny (2 g na 3 hodiny, à 4 hodiny).

V dalších laboratorních odběrech byl zaznamenán postupný pokles hladin markerů zánětu a vzestup hladiny albuminu. 18. den již byly odebrané hemokultury sterilní, klinický stav pacienta se stabilizoval. Po překladech na standardní oddělení, kde bylo podání infuze antibiotika zkráceno na 15 minut, opět začala mírně narůstat sérová hodnota CRP, a proto bylo podávání opět prodlouženo na 3 hodiny. Dále probíhaly intermitentní hemodialýzy, rehabilitace, klinicky došlo k ústupu známek artritidy a subjektivně se pacient cítil lépe.

Oxacilin byl podáván celkem po dobu 8 týdnů. Jednalo se primárně o katetrovou infekci, která vedla sekundárně k hematogenní diseminaci zlatého stafylokoků – do kloubu, močového traktu a plic.

V dalších měsících byl pak stav pacienta nadále vážný, vzhledem k imunosupresi byl komplikován dalšími infekcemi, po eradikaci oxacilinem však v žádném dalším kulturačním nálezu již zlatý stafylokok nebyl prokázán.

Diskuse

V případech popisovaného pacienta byly opakované nálezy infikovaných hemokultur dobře citlivým MSSA spíše překvapivé vzhledem k renálnímu selhání. U pacientů s konečným stadiem onemocnění ledvin je clearance oxacilinu snížena asi o polovinu (159 ml/min/1,73 m²) (5). Při MIC oxacilinu 0,25 mg/l bychom tedy měli dosahovat relativně uspokojivých farmakokinetických parametrů ($T > MIC > 100$ %). Zvýšená expozice

k antibiotiku, kumulace metabolitů eliminovaných močí s obavou o bezpečnost terapie, pak může být řádným argumentem pro redukcí dávky (6, 7). Při hypoalbuminemii je dále zvětšen zdánlivý distribuční objem (Vd) pacienta, současně bychom tedy mohli očekávat prodloužení $T_{1/2}$ oxacilinu v krvi, a tedy ještě delší dobu $T > MIC$ ($T_{1/2}$ je nepřímo úměrný Vd při konstantní clearance). Pro vysvětlení tohoto paradoxu navrhuje následující, nikoli však novou hypotézu (3):

1. Snížená renální eliminace je zastoupená non-renální clearance, především eliminací žlučí, jak potvrzuje ve své práci také Nesseler a kol. (3), který našel sice signifikantní, ale pouze slabou korelaci mezi clearance kreatininu a koncentrací volné oxacilinu, která navíc může být variabilní (5).

2. Snížené množství albuminu, případně možné vytěsnění z vazby na bílkovinu metabolity oxacilinu při renálním selhání, vede ke zvýšení volné frakce (3), což by mohlo vést ke zvýšené non-renální clearance a eliminaci vlivu zvýšení Vd na $T_{1/2}$.

Rizika prodloužené infuze: Mezi kritéria určujícími délku podávání antibiotika patří také nálezy sterilních hemokultur. Prodloužením infuze můžeme dosáhnout časnějšího nálezu sterilních hemokultur. Je tak potřeba vzít na vědomí, že toto kritérium pro délku podávání může být nespolehlivé. Rizikem by také mohla být změna koncentrace antibiotika v cílové tkáni, či zvýšení účinnosti antibiotika (zvýšení $T > MIC$) v místech, kde je jeho účinek nežádoucí. U některých antibiotik může jít např. o vliv na přirozenou mikroflóru a potenciální oslabení imunity. Výhodou je, že oxacilin nemá účinnost na gram-negativní bakterie, střevní mikroflóru (*E. coli*) a je tak zřídka příčinou pseudo-membranózní kolitidy.

Stabilita oxacilinu v infuzi je stanovena výrobcem na 6 hodin. Jako vhodná a méně pracná tak může být kontinuální 6hodinová infuze, případně při ověření stability léčiva infuze 24hodinová. Práce na ověření stability léčiva, klinické studie a monitorování lékových hladin by mohlo dále objasnit roli prodloužené/kontinuální infuze v klinické praxi.

Závěr

Prodloužení infuze oxacilinu je zajímavou alternativou ke standardnímu dávkování či kontinuální infuzi. Prodloužení infuze vede k rychlejšímu dosažení sterilních hemokultur se zatím nepotvrzeným klinickým užitekem.