

Farmakokinetické vlastnosti flukloxacinu

Vendula Kubíčková¹, Vladimíra Vojtová², Karel Urbánek¹

¹Ústav farmakologie LF UP v Olomouci

²Ústav farmakologie 2. LF UK v Praze

Flukloxacin je polosyntetické betalaktamové antibiotikum ze skupiny isoxazolylicinů. Od oxacilinu se liší připojením jednoho atomu fluoru a chloru na benzenové jádro, což zlepšuje vstřebávání z GIT a prodlužuje jeho biologický poločas. Jeho biologická dostupnost je 54–79 %, distribuční objem $0,14 \pm 0,14$ l/kg, vazba na plazmatické bílkoviny dosahuje 92–95 %. Metabolizován je jen asi z 10 %, vylučuje se ze 75 % ledvinami glomerulární filtrací i tubulární sekrecí s poločasem 0,75–1,14 h. Dávkování se dle závažnosti stavu a charakteristik pacienta pohybuje od 500 mg každých 8 hodin p. o. až po 2 g co 4 h i. v., celková denní dávka by neměla překročit 12 g. Terapeutické monitorování by mohlo optimalizovat dávkování u pacientů se zvýšenou renální clearance a u onemocnění způsobených méně citlivými patogeny, mělo by být založeno na stanovení jeho volné frakce.

Klíčová slova: flukloxacin, farmakokinetika, dávkování, PKPD charakteristiky.

Flucloxacillin pharmacokinetic properties

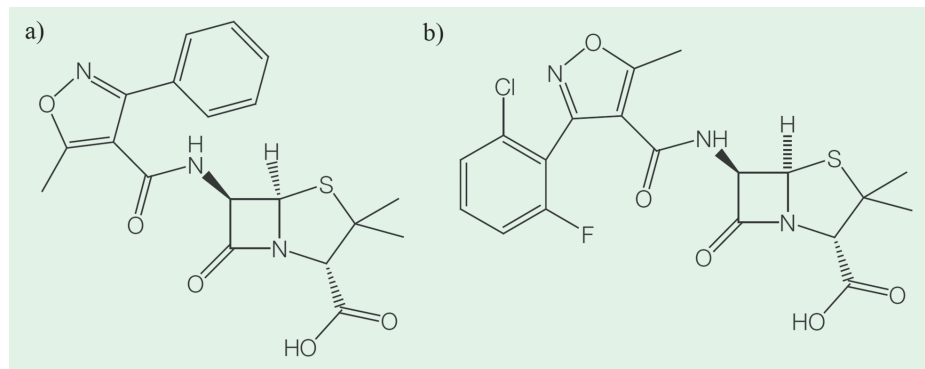
Flucloxacillin is a semi-synthetic betalactam antibiotic from the group of isoxazolylicins. It differs from oxacillin by the attachment of one fluorine-chlorine atom to the benzene nucleus which improves absorption from the GIT and prolongs its biological half-life. Its bioavailability is 54–79 %, volume of distribution is 0.14 ± 0.14 l/kg, and plasma protein binding is 92–95 %. It is only about 10 % metabolised, 75 % excreted by the kidneys via glomerular filtration and tubular secretion with a half-life of 0.75–1.14 h. Dosage ranges from 500 mg every 8 h PO to 2 g every 4 h IV, depending on the severity of the condition and patient characteristics, the total daily dose should not exceed 12 g. Therapeutic monitoring could optimize dosing in patients with increased renal clearance and in diseases caused by less sensitive pathogens, and should be based on determination of its free fraction.

Key words: flucloxacillin, pharmacokinetics, dosing, PKPD characteristics.

Základní charakteristika

Flukloxacin je polosyntetické beta-laktamové antibiotikum, které je v ČR registrováno v intravenózní i perorální lékové formě. Společně s oxacilinem patří do skupiny isoxazolylicinů. Tato skupina vznikla modifikací postranního řetězce základní β -laktamové molekuly a zajišťuje tak odolnost vůči stafylokokové β -laktamáze. Flukloxacin se od oxacilinu liší připojením jednoho atomu fluoru a chloru na benzenové jádro (Obr. 1). Tato úprava v molekule zlepšuje vstřebávání z GIT a prodlužuje jeho biologický poločas (1, 2). Stejně jako všechna ostatní β -laktamová antibiotika

Obr. 1. Chemická struktura: a) oxacilinu; b) flukloxacinu



isoxazolyliciny inhibují syntézu peptidoglykanu a narušují tak buněčnou stěnu bakterií. Antibakteriální účinek flukloxaci-

linu je tedy baktericidní a závislý na čase. Postantibiotický efekt je krátký a prokazatelný jen u gram pozitivních bakterií (2).

V praxi je flukloxacilin využíván při léčbě a profylaxi infekcí s předpokládanou či prokázanou stafylokokovou etiologií. Profylakticky je využíván v kardiovaskulární či ortopedické chirurgii. Hlavní indikace pro léčebné podání jsou infekce kůže a měkkých tkání, horních i dolních cest dýchacích, kostí a kloubů či infekcí krevního řečiště včetně endokarditid (1, 2).

Flukloxacilin je dobře snášen, jako časné nežádoucí účinky jsou popisovány pouze mírné GIT poruchy a alergické reakce různého typu. Jako vzácné nežádoucí účinky jsou v registrační dokumentaci uváděny pseudomembranózní kolitida, hepatitida, cholestatická žloutenka, neutropenie, nemoci nervového systému či anafylaktický šok (3).

Doporučené dávkování

Výhodou flukloxacilinu oproti oxacilinu je delší biologický poločas (1 h oproti 0,4–0,7 h) umožňující delší dávkovací interval po 6 nebo 8 hodinách. Pro perorální léčbu jsou registrovány tobolky 250 a 500 mg. Pro dospělé je doporučeno dávkování 500 mg každých 8 hodin. V případě potřeby lze podat až 3 g/den, rozdělených do tří nebo čtyř dávek. U dětí do 12 let je doporučena dávka 50 mg/kg den rozdělená do tří dávek, podávaných každých 8 hodin. U starších pacientů není nutná úprava dávky, pokud mají zachovány normální renální funkce (3).

Při parenterálním podávání je pro dospělé pacienty doporučená dávka 1–4 g/den, rozdělená do tří až čtyř dílčích dávek, podané i. v. nebo i. m. V případě závažných infekcí lze podat až 8 g flukloxacilinu ve 4 dílčích dávkách. Jednotlivé dávky v bolusové injekci nebo infuzi by neměly přesáhnout 2 g, délka infuzního podání by měla být minimálně 20–30 min a celková denní dávka by neměla překročit 12 g. U pediatrické populace je doporučováno 25–50 mg/kg/den podávaných ve 3–4 stejných dávkách i. m. nebo i. v., v případě závažných infekcí 100 mg/kg/den podávaných ve 3–4 dílčích dávkách (3).

U pacientů s clearance kreatininu < 10 ml/min je doporučená dávka 1 g každých 8 hodin nebo každých 12 hodin, pro anurické pacienty je doporučována maximální dávka 1 g každých 12 hodin. U pacientů se sníženou funkcí jater není nutné redukovat dávku (3).

PK/PD charakteristika a její vliv na dávkování

Mechanismus účinku a antibakteriální spektrum flukloxacilinu jsou shodné s oxacilinem. Spektrum účinku flukloxacilinu zahrnuje primárně *Staphylococcus aureus* (mimo methicilin-rezistentní kmeny) a koaguláza-negativní stafylokoky. Vůči streptokokům a dalším gram-pozitivním mikrobům vykazuje slabší účinek (1, 4). Z hlediska PK/PD parametrů je možné považovat za ekvivalentní dávkovací režimy uvedené v tabulce 1.

Účinnost flukloxacilinu závisí na době, po kterou zůstává koncentrace volné frakce léčiva nad minimální inhibiční koncentrací (MIC) cílového patogenu, $ft > MIC$ (5). Lepšího klinického výsledku je možné dosáhnout při udržování koncentrace flukloxacilinu nad MIC po celý dávkovací interval (100 % $ft > MIC$) (6).

Ulldemolins a spol. popsali populační farmakokinetiku u kriticky nemocných pacientů s hypoalbuminémií (10 pacientů, věk 20–76 let, 60–130 kg, albumin 16–26 g/l) bez závažné renální insuficience. Studie zdůrazňuje důležitost měření volných koncentrací pro stanovení optimálních dávkovacích režimů. Pro dosažení farmakodynamického cíle, 50 % $ft > MIC$, autoři doporučují kontinuální infuzi 8 g/24 h. V případě 4–5× MIC pro 100 % $ft > MIC$ by byla nutná kontinuální infuze vyšších dávek tj. 12 g/24 h (7).

Jager a kol. uvádí dosažení terapeutického cíle 100 % $ft > MIC$ pro dávkovací režim 2 g každé 4 h pro pacienty s $eGFR < 96$ ml/min nebo v případě, že není k dispozici MIC cílového patogenu. U pacientů s $eGFR \leq 33$ ml/min byl jako adekvátní dávkovací režim zjištěn 1 g každých 6 hodin (5, 8).

Landersdorfer a kol. uvádí ve své studii populační farmakokinetiky na základě dat od 10 zdravých dobrovolníků (23–34 let, 52–83 kg) více než 90% dosažení cíle $ft > MIC \geq 50$ % pro MIC 0,75–1 mg/l při použití kontinuální nebo prodloužené infuze s dávkou flukloxacilinu

6 g/24 h. Krátkodobé infuze v dávce 6 g/24 h měly nižší PK/PD breakpoint 0,25–0,375 mg/l. Prodloužená a kontinuální infuze s nižší denní dávkou o 66 % dosáhla stejných PK/PD breakpointů jako krátkodobé infuze. Autoři závěrem zmiňují, že využití prodloužené a kontinuální infuze jsou vhodnými možnostmi léčby závažných infekcí způsobených citlivými stafylokoky (4).

Wallenburg a kol. ve své studii s 33 kriticky nemocnými pacienty (30–83 let, 53–135 kg, clearance kreatininu 0–273 ml/min) popisuje dosažení cíle 0,5 mg/l flukloxacilinu u 100% populace při dávce 6 g/24 h a u 98,5 % populace k dosažení cíle 2,5 mg/l. Plazmatické koncentrace 10 mg/l je dosaženo u 88,1 % s dávkou 12 g/24 h. Celkem 59,0 % pacientů dosáhlo horní hranice 20 mg/l volného flukloxacilinu při dávce 12 g/24 h. Přehled simulovaných koncentrací nenavázaného flukloxacilinu pro pacienty na JIP v dávkovacích režimech 6, 8 a 12 g/24 h v ustáleném stavu pro různé kategorie clearance kreatininu jsou uvedeny v obrázku 2 (9).

Farmakokinetika

Absorpce

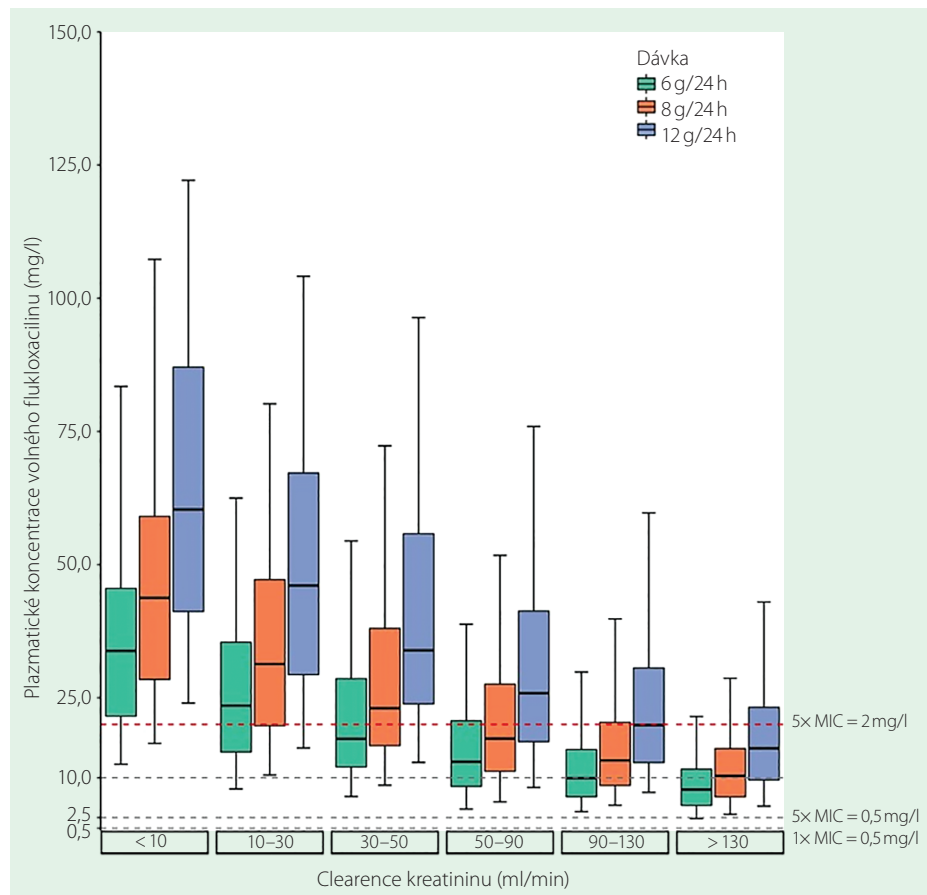
Flukloxacilin je stabilní v kyselém prostředí, kromě parenterálního podání může tedy být podáván také perorálně. Z gastrointestinálního traktu se vstřebává z 54–79 %. Přítomnost potravy v žaludku narušuje jeho absorpci. Při podávání nalačno můžeme dosáhnout vyšších plazmatických koncentrací, které se pohybují okolo 14,5 mg/l. Po podání 500 mg flukloxacilinu ve dvacetiminutové infuzi dosahují plazmatické koncentrace $244 \pm 34,7$ µg/ml 15 minut po zahájení infuze. Při intramuskulárním podání 500 mg flukloxacilinu dosahují plazmatické koncentrace 16 µg/ml po 30 minutách (1, 3).

Tab. 1. Ekvivalentní dávkovací režimy oxacilinu a flukloxacilinu.

Oxacilin i. v.	Flukloxacilin i. v.
2 g po 4 hod. (12 g/den)	2 g po 6 hod. (8 g/den)
3 g po 4 hod. (18 g/den)	2 g po 4 hod. (12 g/den)
2 g po 3 hod. (16 g/den)	

i. v.: intravenózně.

Obr. 2. Simulované volné koncentrace flukloxacilinu u pacientů na jednotkách intenzivní péče při dávkovacích režimech 6, 8 a 12 g/24 hod v ustáleném stavu pro různé kategorie clearance kreatininu. Šedé přerušované vodorovné čáry při hodnotách 0,5, 2,5 a 10 mg/l odpovídají cílové hodnotě 100 % fT>MIC za předpokladu MIC 0,5 mg/l a 100 % fT>5×MIC za předpokladu MIC 0,5 a 2 mg/l. Červená přerušovaná vodorovná čára představuje horní hranici 20 mg/l (upraveno podle Wallenburg a kol. (9))



Distribuce

Distribuční objem je malý, průměrně $0,14 \pm 0,14$ l/kg. Flukloxacilin dobře penetruje do většiny tkání. V malé míře proniká přes hematoencefalickou bariéru, při meningitidě se průnik zvyšuje. Vazba na plazmatické bílkoviny je vysoká, dosahuje 92–95 % a brání flukloxacilinu významněji procházet placentou. V malém množství však proniká do mateřského mléka (1, 3, 7).

Metabolismus

Asi 10 % podaného flukloxacilinu je metabolizováno v játrech prostřednictvím CYP3A4 na tři metabolity: 5'-hydroxymethyl-flukloxacilin (5-OH-FX), 5'-hydroxymetylflukloxacilin-kyselinu penicilovou (5-OH-PA) a kyselinu flukloxacilin-penicilovou (FX-PA). Jejich množství se mezi pacienty liší a představují 3,62–35,9 % z celkové koncentrace flukloxacilinu (flukloxacilin + metabolity) v plazmě (3, 10).

Exkrece

Flukloxacilin se vylučuje až ze 75 % ledvinami, a to jak glomerulární filtrací, tak tubulární sekrecí. Jen malá část z podané dávky se vylučuje žlučí. Vylučování flukloxacilinu je pomalejší v případě selhání ledvin (1).

Renální clearance se pohybuje v rozmezí $0,12 \pm 28$ l/kg/hod, celková okolo 8,16 l/hod. Biologický poločas eliminace flukloxacilinu se nejčastěji pohybuje mezi 0,75–1,14 hodinami (4, 7). Probenecid jakožto inhibitor transportérů organických aniontů, snižuje clearance flukloxacilinu. Drennan a kol. popisují jeho použití k cílenému snížení clearance flukloxacilinu pro zvýšení pravděpodobnosti dosažení PK/PD cílů (11).

Farmakokinetické parametry oxacilinu a flukloxacilinu jsou velmi podobné a jejich porovnání je souhrnně uvedeno v tabulce 2.

Zvláštní skupiny pacientů

V tomto oddíle jsou shrnuty nejzajímavější poznatky z klinických studií provedených u skupin pacientů se specifickými charakte-

ristikami farmakokinetiky. Publikované závěry se mohou lišit od doporučených dávkovacích schémat, které jsou zmíněny v příslušném oddíle a v tabulce 1.

Novorozenci

Herngren a kol. podávali intravenózně flukloxacilin v dávce 50 mg/kg tělesné hmotnosti devíti novorozencům (gestační věk 33–41 týdnů). Průměrný distribuční objem celkového léčiva dosahoval hodnoty 0,280 l/kg a distribuční objem nenavázaného léčiva byl 1,74 l/kg, což ukazuje na značnou extravaskulární vazbu léčiva. Vazba flukloxacilinu na plazmatické proteiny, s průměrem 86,3 %, významně korelovala s gestačním věkem a poměrem koncentrace bilirubin/albumin. Biologický poločas flukloxacilinu byl v průměru 4,63 hod. Celková clearance byla nízká 0,744 ml/kg/min a renální clearance 0,182 ml/kg/min (12).

Pullen a kol. provedli studii s 55 novorozenci (gestační věk 26 až 42 týdnů). Průměrná celková clearance flukloxacilinu se pohybovala v rozmezí $0,18 \pm 0,10$ l/kg/hod, průměrný eliminační poločas byl vypočten jako $2,6 \pm 1,6$ hodiny a distribuční objem se pohyboval v rozmezí $0,54 \pm 0,17$ l/kg, s předpokládanou vazbou na plazmatické proteiny 86,3 %. Žádný z novorozenců neměl maximální plazmatickou koncentraci vyšší než 200 mg/l (13).

Vysoký věk

Farmakokinetika a perorální biologická dostupnost flukloxacilinu byla studována u sedmi pacientů ve věku 68–87 let. Eliminace flukloxacilinu může být u starších pacientů snížena, celková clearance, renální clearance a distribuční objem jsou popisovány jako $0,083 \pm 0,013$ l/kg/hod., $0,038 \pm 0,01$ l/kg/hod a $0,184 \pm 0,034$ l/kg. Biologický poločas se pohybuje v rozmezí $2,21 \pm 0,51$ hodiny po intravenózním podání. Flukloxacilin se po perorálním podání rychle absorbuje s průměrnou dobou absorpce $0,95 \pm 0,34$ hod. a dobou k dosažení maximální koncentrace $1,20 \pm 0,29$ hod. (14).

Renální insuficience a eliminační metody

Membrány CRRT se liší permeabilitou, složením a kontaktní plochou, což vede k rozdílům v clearance léčiva. Schopnost léčiv

Tab. 2. Farmakokinetické parametry oxacilinu a flukloxacilinu

	Dávka	Absorpce po p. o. podání [%]	C _{max} [mg/L]	Vazba na proteiny [%]	Vd [L]	T _{1/2} [hod]	Metabolizace [%]	Zdroj
Oxacilin	n	33	50–60	90	0,1–0,2	0,4–0,7	45	Beneš 2018 (2)
	500 mg i. v.	n	43	89–94	n	0,3–0,5	45	SPC (21)
	500 mg p. o.	n	5,6	n	n	0,69	n	Sutherland 1970 (22)
	n	66	n	94	n	0,5–1	n	Švihovec 2018 (23)
Flukloxacilin	n	50–80	10	95	0,1	1	10	Beneš 2018 (2)
	500 mg p. o.*	79	14,5	95	n	0,88	10	SPC (3)
	2 g i. v.	79	244 ± 34,7**	95	n	0,88	10	SPC (3)
	500 mg p. o.	n	14,5	n	n	1,14	n	Sutherland 1970 (22)
	250 mg p. o.	n	8,8	n	n	0,9	n	Sutherland 1970 (22)
	n	n	n	95–97	0,14 ± 0,24	0,84 ± 0,59	n	Ulldemolins 2010 (22)

C_{max}: vrcholové koncentrace; V_d: distribuční objem; T_{1/2}: biologický poločas; i. v.: intravenózně; p. o.: perorálně; n: neuvedeno; *na lačno; **20minutová infuze, měřeno 15 min po podání

procházet přes filtrační membránu může být reprezentována síťovým koeficientem (SC). Flukloxacilin má nízký SC, v průměru 0,3, což je zapříčiněno jeho vysokou vazebností na proteiny (15). Navzdory nízkému SC se plazmatické koncentrace flukloxacilinu po ultrafiltraci významně snižují. Doporučená dávka flukloxacilinu během kontinuální veno-venózní hemofiltrace (CVVH) je vyšší než obvyklá. Li a kol. popisují jako vhodný léčebný režim 4 g flukloxacilinu každých 8 hodin pro větší léčbu gram pozitivních infekcí citlivých na meticilin během CVVH, s rychlostí ultrafiltrace 57 ± 9 ml/min (16).

Kriticky nemocní

Jager a kol. ve své studii popisují farmakokinetické parametry u 35 kriticky nemocných pacientů (43–67 let, 73–120 kg) s infekcí krevního řečiště nebo dýchacích cest v dávkovacích režimech 1 g každých 6 hodin nebo 2 g každé 4 hodiny. Pozorovaná vazba flukloxacilinu na plazmatické proteiny se pohybovala v rozmezí od 63,4 % do 97,2 %, s mediánem 89,4 %. Vzhledem k nelineární vazbě flukloxacilinu na proteiny a vysoké prevalenci hypoalbuminémie u kriticky nemocných pacientů by úpravy dávky měly být založeny na koncentraci volné frakce léčiva. Farmakokinetické parametry byly poté popsány následovně: clearance 54,6 l/hod; V₁ 51,5 l a V₂ 55,9 l. Naměřené celkové koncentrace se pohybovaly v rozmezí 1–202 mg/l a volné koncentrace v rozmezí 0,1–30 mg/l (5).

Další studii popisující farmakokinetiku 33 kriticky nemocných pacientů publikoval Wallenburg a kol. Pacienti ve věku 30–83 let (9 žen), 53–135 kg s clearance kreatininu

0–273 ml/min, a albuminem v koncentraci 8–30 g/l dostávali flukloxacilin v dávkách 4–12 g/24 hod v přerušované infuzi po 4–6 hodinách. Autoři popisují výrazně vyšší volnou frakci flukloxacilinu (7–72 %), než dříve publikované u kriticky nemocných pacientů (až 36,6 %), spojenou také s vysokou interindividuální variabilitou. Také koncentrace volného flukloxacilinu byly výrazně vyšší (0,2–110 mg/l) ve srovnání s maximem (30 mg/l) uváděným v předchozích studiích. Pro odhady farmakokinetických parametrů byl využit dvoukompartmentový model: průměrná celková clearance byla 33,8 l/hod, průměrný V₁ a V₂ byly 69,1 respektive 33,1 litrů (9).

Lékové interakce

Většina lékových interakcí flukloxacilinu, stejně jako jiných penicilinů, není klinicky významná. Látky blokující tubulární sekreci, typicky probenecid, méně intenzivně i aspirin nebo indometacin, mohou zpomalovat jeho exkreci. Stejný důsledek může mít i současné podávání methotrexátu (3).

Při současném podávání paracetamolu je zvýšené riziko metabolické acidózy s velkým rozdílem sérových kationtů a aniontů (anionovým oknem), zejména u nemocných s těžkou poruchou funkce ledvin, v sepsi nebo malnutrici léčených vysokými dávkami paracetamolu (3).

Problematikou podávání flukloxacilinu u warfarinizovaných pacientů se zabývala švédská kohortová studie, retrospektivně využívající údaje od 5 848 pacientů léčených 10 dnů a 201 pacientů s podáváním flukloxacilinu delším než 30 dnů (17). Došlo u nich k signifikantnímu poklesu průměrného INR

a zvýšení podílu pacientů v subterapeutickém rozmezí. Autoři doporučují intenzivnější monitorování INR při nasazení flukloxacilinu u warfarinizovaných, zejména v případě delší antibiotické léčby.

Několik recentních kazuistik také upozorňuje na možnost snížení účinku širokospektrých azolových antimykotik (vorikonazolu, posakonazolu a isavuconazolu), pravděpodobně indukci jejich metabolismu na jaterních cytochromech P450 3A4 a 2C8/9 (18). Dá se předpokládat možnost podobného efektu i na metabolismus starších azolových antimykotik. Pozorován byl i podobný efekt na plazmatické koncentrace takrolimu (19).

Potenciál terapeutického monitorování

Vzhledem k vysoké vazbě na proteiny, vztahu mezi volnou frakcí léčiva a výsledkem léčby je farmakokinetika volné frakce flukloxacilinu předmětem zvláštního zájmu. Znalosti o farmakokinetice flukloxacilinu jsou však omezené, zejména u kriticky nemocných pacientů (5). Je známo, že hypoalbuminémie, často pozorovaná u kriticky nemocných pacientů, vazebnost flukloxacilinu mění a dochází k interindividuální variabilitě u této skupiny pacientů (9). Je důležité plně charakterizovat rozsah vazby na proteiny u této populace pacientů. Účinnost flukloxacilinu závisí na době, po kterou zůstává koncentrace volné frakce léčiva nad MIC cílového patogenu fT > MIC (5), u kriticky nemocných pacientů se často používá cíl 100 % fT > 1–5×MIC (9). Ačkoli se předpokládá, že β-laktamová antibiotika mají široké terapeutické okno, přibývá důkazů,

že kriticky nemocní pacienti jsou ohroženi jak subterapeutickou expozicí, tak toxicitou. Terapeutické monitorování (TDM) flukloxacilinu u kriticky nemocných pacientů se tak jeví jako potenciálně významné. TDM by mělo být založeno na měření koncentrace volného flukloxacilinu, protože ji nelze přesně určit z celkové plazmatické koncentrace. TDM může zajistit optimální expozici u pacientů se zvýšenou renální clearance a u onemocnění způsobených méně citlivými patogeny (9).

Prokázat přidanou hodnotu TDM u kriticky nemocných pacientů si kladla za cíl právě probíhající studie DOLPHIN. Autoři zahrnuli do studie 450 kriticky nemocných pacientů a sledují dosažení terapeutického cíle u β -laktamových a fluorochinolonových antibiotik. Pro flukloxacilin byl stanoven PK/PD cíl 100 % fT > MIC. Na základě pravděpodobnosti dosažení cíle proběhla úprava dávkování první, třetí a pátý den na základě TDM s Bayesovským modelem, tzv. Model-Informed Precision Dosing (MIPD). Primárním výsledkem byla délka pobytu na JIP. Studie

však neprokázala efekt této metody individualizace dávkování betalaktamových antibiotik na primární outcome ani na sekundární hodnocené parametry, zejména 28denní mortalitu a pravděpodobnost dosažení PKPD cíle (20). Hodnocena byla ovšem všechna použitá betalaktamová antibiotika společně a lze diskutovat vlivu stanovených PKPD cílů na výsledek, nicméně dá se předpokládat, že budou studovány jiné postupy optimalizace dávkování flukloxacilinu.

Srovnání flukloxacilinu a oxacilinu

Mechanismus účinku a antibakteriální spektrum flukloxacilinu a oxacilinu jsou shodné. Rozdíly v bezpečnosti a lékových interakcích jsou pravděpodobně nevýznamné, dané spíše rozdílnou dobou a zaměřením výzkumu konkrétní látky než rozdíly v chemické struktuře mezi oběma molekulami. Hlavní farmakologickou výhodou flukloxacilinu je vyšší biologická dostupnost po perorálním podání a delší biologicky poločas eliminace, umožňující delší dáv-

kovací interval. V současné době je významná i skutečnost, že u nás není k dispozici perorální forma oxacilinu, takže pro tento způsob podání je možné použít pouze flukloxacilin.

Závěr

Flukloxacilin je protistafylokový penicilin, který má oproti prototypové látce své skupiny, oxacilinu, výhody především ve farmakokinetických vlastnostech. Je u nás k dispozici jak v parenterální, tak perorální formě, což umožňuje využití vhodnější aplikační cesty podle aktuálního stavu pacienta. Na základě jeho farmakokinetických charakteristik lze při jeho podávání v řadě případů použít delší dávkovací intervaly. V kritických a komplikovaných případech lze díky jeho dobré bezpečnosti naopak dávkování výrazně zintenzivnit. K individualizaci dávkování je prozatím využívána znalost individuálních charakteristik infekčního agens a pacienta, použití terapeutického monitorování je spíše otázkou dalšího výzkumu.

Podpořeno grantem IGA_LF_2023_004.

LITERATURA

- Grayson ML, Cosgrove S, Crowe SM, et al. Kucers' the use of antibiotics: A clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic, and antiviral drugs, seventh edition. Boca Raton: CRC Press, 2018. ISBN 9781498747950.
- Beneš J. Antibiotika: systematika, vlastnosti, použití. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-271-0636-3.
- SPC. Flucloxacillin Fresenius Kabi, Summary of Product Characteristics: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0239038>.
- Landersdorfer CB, Kirkpatrick CM, Kinzig-Schippers M, Bulitta JB, Holzgrabe U, Drusano GL, Sörgel F. Population pharmacokinetics at two dose levels and pharmacodynamic profiling of flucloxacillin. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(9):3290-3297.
- Jager NGL, van Hest RM, Xie J, Wong G, Uildemolins M, Brüggemann RJM, Lipman J, Roberts JA. Optimization of flucloxacillin dosing regimens in critically ill patients using population pharmacokinetic modelling of total and unbound concentrations. J Antimicrob Chemother. 2020;75(9):2641-2649.
- Moser S, Rehm S, Guertler N, Vladimira Hinic V, Dräger S, Bassetti S, Rentsch KM, Sendi P, Osthoff M. Probability of pharmacological target attainment with flucloxacillin in Staphylococcus aureus bloodstream infection: a prospective cohort study of unbound plasma and individual MICs. J Antimicrob Chemother. 2021;76(7):1845-1854.
- Uildemolins M, Roberts JA, Wallis SC, Rello J, Lipman J. Flucloxacillin dosing in critically ill patients with hypoalbuminaemia: special emphasis on unbound pharmacokinetics. J Antimicrob Chemother. 2010;65(8):1771-1778.
- Jager NGL, van Hest RM, Lipman J, et al. Therapeutic drug monitoring of anti-infective agents in critically ill patients. Expert Rev Clin Pharmacol. 2016;9:961-979.
- Wallenburg E, Ter Heine R, de Lange DW, van Leeuwen H, Schouten JA, Ten Oever J, Kolwijck E, Burger DM, Pickkers P, Gieling EM, de Maat MM, Frenzel T, Brüggemann RJ. High unbound flucloxacillin fraction in critically ill patients. J Antimicrob Chemother. 2021;76(12):3220-3228.
- Maier-Salamon A, Elgendy SA, Meyer B, Vossen M, Thahammer T, Thahammer F, Jäger W. Pharmacokinetics of flucloxacillin and its metabolites in patients with renal failure: Impact on liver toxicity. Int J Clin Pharm Th. 2017;55:701-711.
- Drennan PG, Green JK, Gardiner SJ, Metcalf SCL, Kirkpatrick CMJ, Everts RJ, Zhang M, Chambers ST. Population pharmacokinetics of free flucloxacillin in patients treated with oral flucloxacillin plus probenecid. Br J Clin Pharmacol. 2021;87(12):4681-4690.
- Herngren L, Ehrnroth M, Broberger U. Pharmacokinetics of free and total flucloxacillin in newborn infants. Eur J Clin Pharmacol. 1987;32:403-409.
- Pullen J, de Rozario L, Stolk L, Degraeuwe P, van Tiel F, Zimmermann L. Population Pharmacokinetics and Dosing of Flucloxacillin in Preterm and Term Neonates. Ther Drug Monit. 2006;29(3):351-358.
- Gath J, Charles B, Sampson J, Smithurst B. Pharmacokinetics and bioavailability of flucloxacillin in elderly hospitalized patients. J Clin Pharmacol. 1995;35(1):31-6.
- Bouman CS, van Kan HJ, Koopmans RP, Korevaar JC, Schultz MJ, Vroom MB. Discrepancies between observed and predicted continuous venovenous hemofiltration removal of antimicrobial agents in critically ill patients and the effects on dosing. Intensive Care Med. 2006;32(12):2013-2019.
- Li L, Li X, Xia Y, Chu Y, Zhong H, Li J, Liang P, Bu Y, Zhao R, Liao Y, Yang P, Lu X, Jiang S. Recommendation of Antimicrobial Dosing Optimization During Continuous Renal Replacement Therapy. Front Pharmacol. 2020;11:786.
- Mannheimer B, Stage TB, Pottegård A, Lindh JD. The Effect of Flucloxacillin on Warfarin Anticoagulation: A Swedish Register-Based Nationwide Cohort Study. Thromb Haemost. 2019;119(10):1617-1623.
- Vangheluwe T, Van Hoeck F, Dumoulin A, Vogelaers D. Broad-spectrum azoles and flucloxacillin: a dangerous match. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2022;41(1):153-154.
- Veenhof H, Schouw HM, Besouw MTP, Touw DJ, Gracchi V. Flucloxacillin decreases tacrolimus blood trough levels: a single-center retrospective cohort study. Eur J Clin Pharmacol. 2020;76(12):1667-1673.
- Ewoldt TMJ, Abdulla A, Rietdijk WJR, Muller AE, de Winter BCM, et al. Model-informed precision dosing of beta-lactam antibiotics and ciprofloxacin in critically ill patients: a multicentre randomised clinical trial. Intensive Care Med. 2022;48(12):1760-1771.
- SPC. Prostaphlin, Summary of Product Characteristics: [https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data\[atc_group\]=J01CF04](https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[atc_group]=J01CF04).
- Sutherland R, Croydon EA, Rolinson GN. Flucloxacillin, a new isoxazolyl penicillin, compared with oxacillin, cloxacillin, and dicloxacillin. Br Med J. 1970;4(5733):455-460.
- Švihovec J. Farmakologie. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-247-5558-8.