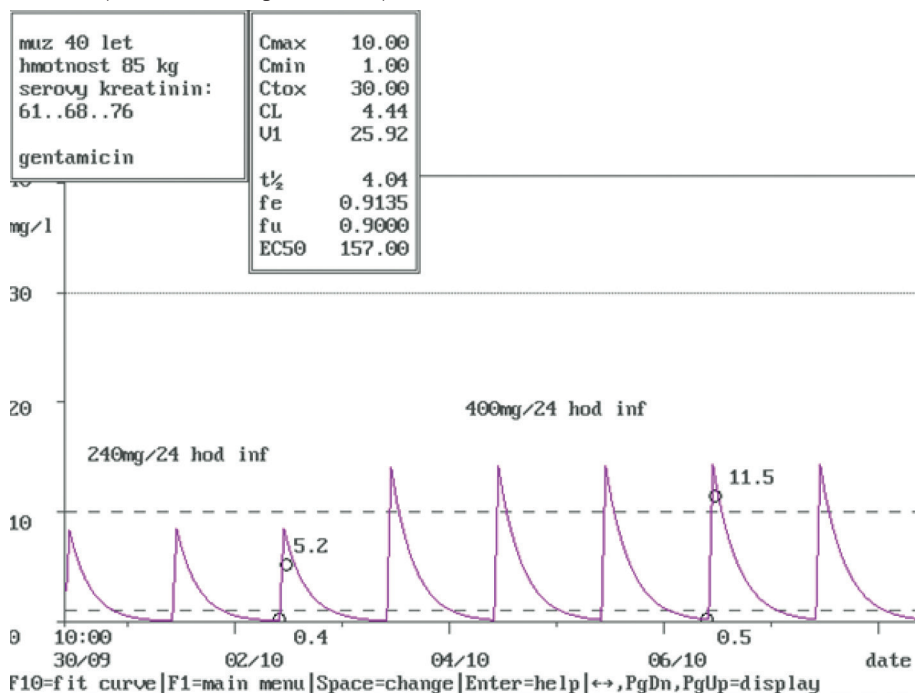


(4–7). Přestože jsou v literatuře uváděna různá doporučení a nomogramy k úpravě dávkování těchto léčiv, široká intra – a interindividuální variabilita jejich farmakokinetiky (tj. dosažení rozdílných koncentrací po podání stejné dávky) poukazuje na potřebu TDM. Pokud je použita pouze empirická úprava dávkování metodou ‘pokus a omyl’ s různými dávkovacími režimy, hrozí riziko poddávkování nebo prodloužení doby potřebné k dosažení cílové koncentrace, což je nežádoucí zejména u kriticky nemocného pacienta. Referenční rozmezí amikacinu, gentamicinu, vankomycinu a beta-laktamových antibiotik jsou shrnuta v tabulce 1, příklady využití TDM při optimalizaci dávkování aminoglykosidových antibiotik a vankomycinu jsou znázorněny v grafech 1–3. Kromě uvedených ATB lze monitorovat řadu dalších látek jako jsou fluorochinolony, daptomycin nebo kolistin, u kriticky nemocných pak zvláště teikoplanin a linezolid (6). V České republice však rutinní TDM těchto antibiotik není dosud nabízeno.

Aminoglykosidy

Aminoglykosidy účinkují zejména proti aerobním gram-negativním bakteriím a v kombinaci s dalšími ATB také proti gram-pozitivním kokům. Jsou minimálně vázány na plazmatické proteiny a v nezměněné formě eliminovány zejména glomerulární filtrací s malým podílem reabsorbce v proximálním tubulu. Vyznačují se úzkou terapeutickou šíří a jejich účinnost i toxicita významně souvisí s dosaženou koncentrací v séru. Subterapeutické koncentrace zvyšují riziko vzniku rezistence bakterií i mortality pacienta, supratherapeutické koncentrace jsou spojeny s výskytem nežádoucích účinků. K těm se řadí ototoxicita (většinou trvalé poškození sluchu a vestibulárních funkcí), neuromuskulární blokáda (potenciálně nebezpečná u pacientů s neuromuskulární chorobou či současně užívajících léčiva blokující neuromuskulární přenos) a zvláště nefrotoxicita, která se uvádí u 10–20 % pacientů a jejíž vyšší výskyt může nastat při kombinaci s dalšími nefrotoxickými léčivy. Akutní poškození ledvin může být u kriticky nemocných fatální, většinou je však po vysazení ATB reverzibilní. Riziko nefrotoxicity pomáhá snížit monitorace koncentrací aminoglykosidů a sérového kreatininu, omezení komedikace s dalšími nefrotoxickými léčivy a minimalizace trvání léčby (8). Aminoglykosidy se vyznačují

Graf 1. Úprava dávkování gentamicinu pomocí TDM (4)



40letý muž, 85 kg, vstupní sérový kreatinin 61 μmol/l, dg.: popáleniny II–III st., stav komplikován sepsí s pozitivní hemokulturou (*Staphylococcus hominis* sub. *hominis*) a vysokými zánětlivými parametry (CRP = 332 mg/l), nasazen gentamicin (MIC = 0,125 mg/l) v dávce 240 mg/24 hod v infuzi. 3. den po nasazení byla naměřena údolní koncentrace gentamicinu v referenčním rozmezí (0,4 mg/l), koncentrace za ½ hodiny po dokapání 1 hodinové infuze pod dolní hranici referenčního rozmezí (5,2 mg/l). Vzhledem k závažnosti klinického stavu a změně distribučního objemu při popálení bylo doporučeno zvýšení dávky až na 400 mg/24 hod inf i přes nízkou hodnotu MIC, s kontrolními odběry za 4 dny. Při kontrolním vyšetření po zvýšení dávky na doporučenou dávku 400 mg/24 hod inf byly naměřeny obě koncentrace v referenčním rozmezí (C_{min} = 0,5 mg/l, C_{max} = 11,5 mg/l). Během aplikace gentamicinu nedošlo k významnější změně renálních funkcí, klinický stav byl při antibiotické terapii upraven.

koncentračně-závislým baktericidním účinkem a dlouhým post-antibiotickým efektem, který vyjadřuje supresi bakteriálního růstu, i když koncentrace léčiva dosáhne hodnoty pod minimální inhibiční koncentrací (MIC) bakterie. V současnosti se doporučuje aplikovat tato ATB v jedné denní dávce (případně prodloužit dávkovací interval ještě na delší dobu, tj. na 36 nebo i 48 hodin), kdy jsou prokázány srovnatelné, ne-li lepší klinické výsledky a nižší riziko toxicity v porovnání se stejnou celkovou dávkou podávanou v menších vícenásobných dávkách v průběhu dne. Jako farmakodynamický indikátor účinnosti se používá stanovení poměru maximální sérové koncentrace aminoglykosidu a minimální inhibiční koncentrace patogenu (C_{max}/MIC), který by měl dosahovat přibližně 10násobku MIC a cílová maximální koncentrace antibiotika by tedy měla být založena na citlivosti přítomného patogenu. Obecné terapeutické rozmezí u aminoglykosidů tedy neexistuje. Nejenže v současnosti nepanuje jednotný názor na hodnoty C_{max}, ale přesně není definována ani doba jeho dosažení, přičemž nejčastěji se uvádí za 30–60 minut po aplikaci 30 až 60-minutové infuze. Ideálně by měl každý

pacient mít svou vlastní optimální C_{max}, která vyplývá z citlivosti bakterií, klinického i imunitního stavu a podávání dalších ATB a nefro – nebo ototoxických léčiv. Roli hraje i místo infekce, vysoká „once-daily“ dávka je potřebná zvláště v případě pulmonární nebo meningeální infekce, kde je průnik aminoglykosidů snížený. To se týká zejména pacientů s cystickou fibrózou, kde je některými autory v případě akutní pulmonární exacerbace doporučován jako anti-pseudomonádové aminoglykosidové ATB intravenózní amikacin v dávce 30–35 mg/kg aplikovaný v jedné denní dávce s dosažením C_{max} až 80–120 mg/l nebo poměru C_{max}/MIC ≥ 8 (9). Velikost dávky by tedy měla být co nejdříve upravena dle MIC vyvolávajícího patogenu, bohužel její stanovení může trvat déle než samotná terapie ATB. Významné je také monitorování minimální (neboli údolní) sérové koncentrace (C_{min}), která souvisí s nefrotoxicitou (10–12). Alqahtani S et al. prokázali, že adherence kliniků k doporučení indikovat TDM u aminoglykosidů a jeho správné provedení zvyšuje počet pacientů dosahujících adekvátní sérové koncentrace těchto ATB, optimalizuje jejich klinický efekt a minimalizuje riziko toxicity