

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 nenávaného 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.