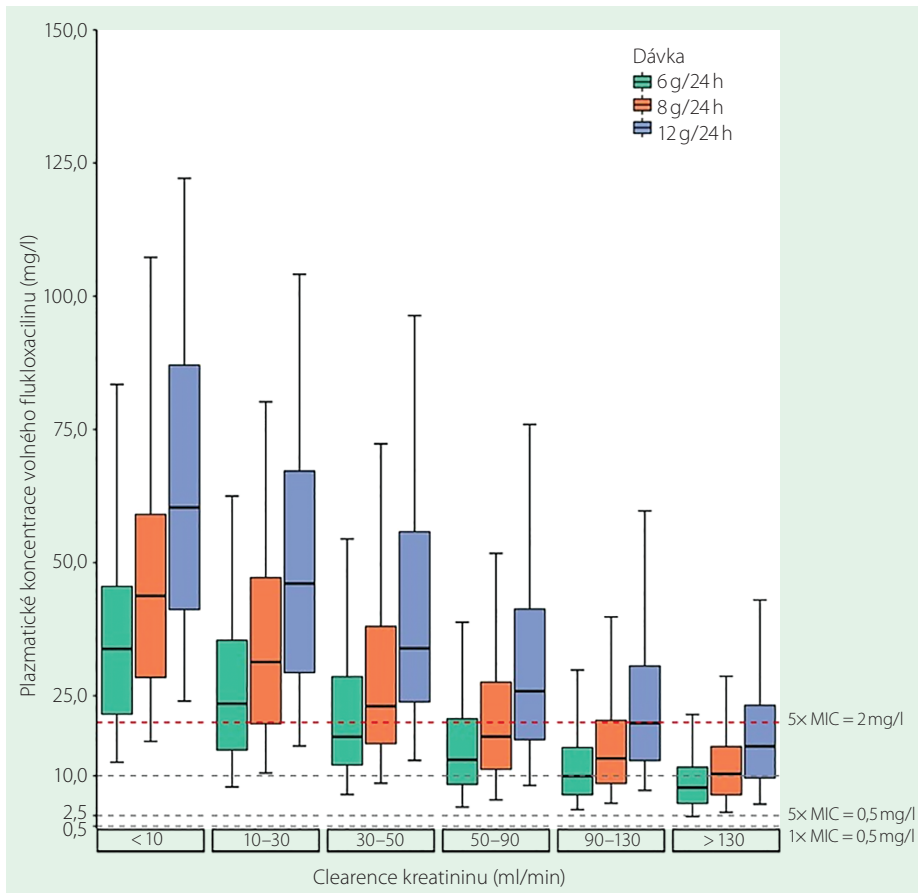


Obr. 2. Simulované volné koncentrace flukloxacilinu u pacientů na jednotkách intenzivní péče při dávkovacích režimech 6, 8 a 12 g/24 hod v ustáleném stavu pro různé kategorie clearance kreatininu. Šedé přerušované vodorovné čáry při hodnotách 0,5, 2,5 a 10 mg/l odpovídají cílové hodnotě 100 % fT>MIC 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 nenávaného 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