

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 sítovým 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).

Problematickou 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,