

že kriticky nemocní pacienti jsou ohroženi jak subterapeutickou expozicí, tak toxicitou. Terapeutické monitorování (TDM) flukloxacinu u kriticky nemocných pacientů se tak jeví jako potenciálně významné. TDM by mělo být založeno na měření koncentrace volného flukloxacinu, 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 flukloxacin 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 flukloxacinu.

Srovnání flukloxacinu a oxacilinu

Mechanismus účinku a antibakteriální spektrum flukloxacinu 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 flukloxacinu je vyšší biologická dostupnost po perorálním podání a delší biologický 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 flukloxacin.

Závěr

Flukloxacin 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 re-

- moval 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 Hoecke 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.