

peroperační profylaxe při transrektální biopsii prostaty (25). Přehled klinických dat k perorálnímu fosfomycinu nabízí např. Michalopoulos et al. (26).

Nežádoucí účinky

Bezpečnostní profil fosfomycinu je velmi dobrý. Problematický je zejména vysoký obsah sodíku v intravenózní formě (320 mg sodíku na 1 g fosfomycinu, tj. při dávce 16–24 g/den jde o přívod 5,1–7,6 g sodíku). Rizikovou populací tak budou především pacienti se srdečním a renálním selháním, plicním edémem nebo jaterní cirhózou, případně pacienti s hypertenzí a preexistující hypernatremií a kriticky nemocní (6, 12). Vysoký obsah sodíku v samotné soli fosfomycinu je také důvodem doporučení pro používání 5% či 10% glukózy jako nosného roztoku infuze, i když ve fyziologickém roztoku má fosfomycin stejnou stabilitu (27). Osmigramová dávka fosfomycinu má být ředěna do 200 ml nosného roztoku, při třech denních dávkách by fyziologický roztok navýšil příjem sodíku přibližně o 2 g. Prodloužené a kontinuální infuze mohou lépe rozložit nálož sodíku v čase, nebo dokonce dosáhnout obdobné expozice fosfomycinu při použití nižší dávky. Redukce denní dávky fosfomycinu povede ke snížení příjmu sodíku. Negativní dopady hypernatremie v podobě prodloužené hospitalizace a pobytu na jednotce intenzivní péče publikovali Kollu et al. (28).

Nejčastějším nežádoucím účinkem intravenózně podávaného fosfomycinu je ale hypokalemie. Předpokládá se, že vlivem fosfomycinu stoupá exkrece draslíku v distálním tubulu (5). Na místě je tedy monitoring kalemie, případná substituce draslíku. I zde se nabízí otázka prodloužení infuze ve smyslu minimalizace negativního účinku na plazmatickou koncentraci draslíku. Účinnost tohoto postupu publikovali Florent et al. V uvedeném souboru pacientů byla hypokalemie zaznamenána u 33% pacientů při použití 30–60minutové infuze, zatímco u žádného pacienta při použití 4hodinové infuze (29).

Z dalších nežádoucích účinků je to pak bolest v místě aplikace, ev. tromboflebitida (29, 30). Tromboflebitida byla asociovaná s použitím kontinuální infuze, v reakci na to byla kontinuální infuze doplněna o souběžnou infuzi Ringer-laktátu (30). Zajímavé je, že

u fosfomycinu nebyl pozorován nefrotoxický potenciál (26).

Incidence nežádoucích účinků spojených s perorálním fosfomycin-trometamolem je rovněž nízká. Typicky jde o nezávažné gastrointestinální nežádoucí účinky (průjem, nauzea, bolesti břicha, dyspepsie) (26).

Dávkování, způsob podání

Doporučené dávkování intravenózního fosfomycinu pro děti starší 12 let (s tělesnou hmotností ≥ 40 kg) a dospělá je 12–24 g/den rozdělených do 2–3 dílčích dávek. Při poklesu clearance kreatininu ≤ 40 ml/min je doporučena procentuální redukce dávky – při clearance kreatininu v rozmezí 31–40 ml/min je doporučena 30% redukce dávky, která by byla podána v případě normální renální funkce, při clearance kreatininu 21–30 ml/min je to 40% redukce, pro 11–20 ml/min je redukce 60% a při ≤ 10 ml/min má být podáno pouze 20% dávky (tj. 80% redukce). Vždy je ale doporučeno podat první dávku neredukovanou (21, 31).

Doporučená délka infuze je v rozmezí 15–60 minut dle dávky (tj. nejméně 15/30/60 minut pro 2g/4g/8g dávku) (21). Existují ale tendence délku infuze prodloužit, a to za účelem zvýšení účinnosti (především u infekcí způsobených gram-negativními multirezistentními patogeny, hlavně *P. aeruginosa*, jejímž PK/PD cílem se jeví $T > MIC$), ale i zvýšení bezpečnosti (viz výše) (8, 13, 16, 29). Antonello a kol. například navrhuje použití nasycovací dávky 8 g a poté 16–24 g/den v kontinuální infuzi pro terapii systémových infekcí, ihned ale dodávají, že je třeba režim přizpůsobit původci infekce, místě infekce a eliminačním funkcím pacienta (13). Podobné dávkování (nasycovací dávka 2–4 g a dále kontinuální infuze 16–24 g/den navrhuje španělské doporučené postupy pro terapii těžkých infekcí způsobených *P. aeruginosa* (32). Prodloužené a kontinuální podání navrhuje i Gatti et al. pro pacienty na kontinuální dialýze (continuous renal replacement therapy, CRRT) s reziduální funkcí ledvin či vysokou rychlostí průtoku dialyzačního roztoku (33). V případě abscesových ložisek se jeví jako vhodnější dosáhnout vyšší koncentrace než délky efektu; prodloužené a kontinuální infuze tak zde nemusí být optimální (13).

Stabilita fosfomycinu v roztoku byla prokázána po dobu 24 hodin při 25 °C za ochrany před světlem (21). Z fyzikálně-chemického hlediska je použití prodloužené, resp. kontinuální infuze možné. Otázkou ale zůstává reálný klinický benefit, aktuálně jsou totiž dostupná pouze farmakokinetická data od zdravých dobrovolníků a simulovaná data (8, 16, 30).

V případě perorálního fosfomycinu je u akutní nekomplikované cystitidy jednorázově podána 3g dávka, v případě perioperační profylaxe je podána 3g dávka před a po výkonu. Optimálně je fosfomycin-trometamol podáván nalačno, neboť souběžný příjem stravy snižuje biodostupnost (25).

Použití u specifických populací

Kriticky nemocní

Pro populaci kriticky nemocných jsou typické změny distribučního objemu pro hydrofilní léčiva a variabilní glomerulární filtrace (v celém spektru, včetně akutního renálního selhání a augmentované renální clearance). Farmakokinetika fosfomycinu se v této populaci bude pochopitelně lišit. Popsán byl přibližně dvojnásobný distribuční objem (4, 7, 34). Nabízí se tak použití vyšších až maximálních dávek minimálně v počátku terapie (prvních 24–48 hodin), resp. nasycovací dávky, jak je tomu u jiných hydrofilních a relativně bezpečných antibiotik, s následnou redukcí dle clearance (15, 34).

Oběžní pacienti

Dřívejší studie ukazují, že u oběžních pacientů je dosaženo jak nižší maximální koncentrace, tak nižší plochy pod křivkou reflektující vyšší distribuční objem i clearance. Ač je tedy fosfomycin hydrofilní léčivo, nabízí se použití vyššího dávkování minimálně v úvodu terapie k vysycení distribučního objemu podobně jako u kriticky nemocných (4). Dle populačního farmakokinetického modelu porovnávajícího oběžní a neoběžní pacienty neposkytovalo ani dávkování 8 g po 8 hodinách i. v. dostatečné koncentrace v čase (PK/PD cíl $T > MIC$), ani AUC (PK/PD cíl AUC/MIC) pro patogeny s hraniční citlivostí, pro dobře citlivé bakterie s $MIC \leq 16$ mg/l uvedené intermitentní dávkování dostatočovalo pro dosažení stanovených