

se používalo velmi málo. Pozvolný nárůst výskytu multirezistentních patogenů způsobujících infekce v kombinaci s klesajícím počtem nových antibiotik však vede k potřebě tento přístup přehodnotit. Nejde jen o maximalizaci terapeutického účinku antibiotik/antiinfektiv, ale také o „prodloužení klinické životnosti“ těchto léků omezením vzniku rezistence z důvodu jejich poddávkování.

TDM antibiotik, a to i těch se širokým terapeutickým indexem, je stále běžnější. Výzkum TDM u „tradičních“ antibiotik, jako jsou aminoglykosidy a glykopeptidy, pokračuje s cílem zvýšit jeho účinnost, přičemž je například přehodnocován farmakokineticko-farmakodynamický (PK/PD) index u vankomycinu (1).

Je tak do klinické praxe zaváděn pojem „TDM-guided dosing“, tj. dávkování vedené na základě TDM. Je popisován vliv TDM na personalizované dávkování antibiotik.

U řady pacientů (v těžkém stavu, v sepsi, obězní atd.) může konvenční dávkování antibiotik uvedené v Souhrnu údajů o léčivém přípravku (SPC, Summary of Product Characteristics) a navržené pro běžnou populaci z registračních studií představovat riziko klinického selhání. S narůstajícími poznatky o vztazích mezi dávkováním antibiotik, jejich PK/PD expozicí a klinickými výsledky léčby se stále více prosazuje potřeba individualizace antibiotické terapie u řady pacientů, a to prostřednictvím TDM. Navíc se u pacientů v intenzivní péči mohou bakteriální patogeny vyznačovat 2–4× vyšší minimální inhibiční koncentrací (MIC) ve srovnání se standardní péčí (2). Jmenovatel PK/PD indexu představuje klíčový faktor, protože jeho zvýšení vyžaduje odpovídající nárůst farmakokinetické expozice léčiva, aby bylo zachováno dosažení optimální hodnoty PK/PD indexu a tím i maximálního terapeutického účinku antibiotika.

Členové expertní skupiny vedené Abdul-Aziz doporučují rutinně provádět TDM u aminoglykosidů, betalaktamových antibiotik, linezolidu, teikoplaninu, vankomycinu a vorikonazolu u kriticky nemocných pacientů (2).

Expertní skupina Lin et al. doporučuje TDM linezolidu rutinně indikovat u všech pacientů v intenzivní péči, u pacientů s obezitou, s těžkou renální nebo jaterní insuficiencí, s akcelerovanou renální clearance a u pacientů na eliminačních metodách nahrazujících funkce

ledvin (RRT, renal replacement therapy). Dále je vhodné TDM zvážit v případech, kdy jsou současně podávány silné induktory nebo inhibitory P-glykoproteinu (3).

## Základní data k linezolidu

Linezolid je zástupce oxazolidinonové skupiny antibiotik, který se používá v terapii závažných gram-pozitivních infekcí včetně rezistentních, jako je např. methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus* a vankomycin-rezistentní enterokoky. Jeho mechanismus účinku spočívá v inhibici iniciace proteosyntézy prostřednictvím vazby na 23S ribozomální ribonukleové kyseliny v 50S ribozomální podjednotce.

Jeho využití v klinické praxi je široké. Zmiňované indikace v SPC zahrnují ale jen tyto infekční stavy – pneumonie (nozokomiální i komunitní) a infekce kůže a měkkých tkání. Dále je uvedeno pevné dávkování 600 mg dvakrát denně perorálně či intravenózně (i. v.), trvání léčby 10–14 dní. Maximální doba léčby je uvedena 28 dní, protože bezpečnost a účinnost linezolidu pro delší léčebné období nebyla v registračních studiích stanovena. U starších pacientů a v případě poruchy funkce ledvin není dle SPC doporučena žádná úprava dávkování. V případě těžké poruchy funkce ledvin ( $Cl_{krea}$  pod 30 ml/min) SPC dále uvádí, že vzhledem k neznámému klinickému významu vyšších expozic (až desetinásobek) dvou primárních metabolitů linezolidu má být používán u těchto pacientů se zvláštní opatrností

a pouze za předpokladu, že předpokládaný přínos převyší možné riziko (4).

Souhrnné farmakokinetické parametry linezolidu jsou uvedené v tabulce 1. Jde o středně lipofilní antibiotikum s molekulovou hmotností obdobnou meropenemu (MW = 337,35 Da).

## PK/PD charakteristiky

Klinická účinnost linezolidu je uváděna při dosažení poměru plochy pod křivkou za 24 hodin ( $AUC_{0-24}$ ) k hodnotě MIC ( $AUC_{0-24}/MIC$ ) v rozmezí 80–120. Při dávkování 600 mg 2× denně u dospělých pacientů s normálními renálními funkcemi je jeho očekávaná expozice  $AUC_{0-24}$  154–276 mg.h/l. Nižší cílové hodnoty  $AUC$  mohou být vhodné pro streptokokové infekce. Vyšší cílové hodnoty mohou být potřebné při kostních infekcích. Čas potřebný nad MIC  $\geq 85\%$  (5, 6).

Při použití epidemiologického rozdělení MIC cílová hodnota údolní (trough) koncentrace  $C_{min} > 2$  mg/l dobře koreluje s poměrem  $AUC_{0-24}/MIC \geq 80$ . Proto se doporučuje udržovat  $C_{min}$  linezolidu mezi 2 a 7(–8) mg/l pro optimální expozici léku při minimalizaci hematologické toxicity (7).  $C_{min}$  linezolidu  $\geq 2$  mg/l byly spojeny s pravděpodobností vyšší než 80% dosažení eradikace bakterie. Doba postantibiotického efektu (PAE) je v rozmezí od 0–3 h v závislosti na druhu bakterie a koncentraci léčiva (Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*: 1–3 h, *Streptococcus pneumoniae*: 0 h). PAE se prodlužuje při vyšších koncentracích léčiva, zejména při dosažení 4násobku hodnoty MIC (6).

Tab. 1. Farmakokinetické parametry linezolidu (4, 6)

<b>Absorpce</b>	Biologická dostupnost: rychlá, intenzivní (95–100 %, $T_{max}$ cca 1–2 h) Vd = 0,65 l/kg (Vd 40–50 l)
<b>Distribuce</b>	Kost: 40 % (16–53 %) CSF: 60–70 % Plíce: epiteliální výstelková tekutina $\geq 100\%$ (až 4násobně více než v plazmě), tkáň 49 % (17–132 %) Svaly a podkožní tuková tkáň: cca stejné hodnoty jako v plazmě Excelentní penetrace i u kriticky nemocných pacientů NE: biofilm
<b>Metabolizace</b>	Hepatická, neenzymatická oxidace, 2 mikrobiologicky neaktivní metabolity
<b>Eliminace</b>	$T_{1/2} = 4,9$ h (5–7) Renální clearance: 30–40 % parentní látky, 50 % totální dávky jako metabolity Nonrenální clearance: 65 % (stolice: 10 % totální dávky jako metabolity) $Cl$ 1,7 ml/min/kg
<b>Vazba na plazmatické bílkoviny</b>	31 %

Legenda:  $T_{max}$  – čas, kdy je dosažena maximální koncentrace léčiva v krvi po perorálním podání. Vd – distribuční objem.  $T_{1/2}$  – biologický poločas. Cl – clearance.