

Při podávání linezolidu u infekce způsobené *Mycobacterium tuberculosis* jsou požadovány jiné cílové hodnoty.

Nežádoucí účinky linezolidu

Nežádoucí účinky linezolidu jsou spojené s mitochondriální toxicitou, která se může projevit jako myelosuprese (nejčastěji se objevuje trombocytopenie, dále anémie, neutropenie až pancytopenie), periferní/oční neuropatie, vzácně i laktátová acidóza. Jde o toxicitu závislou na dávce.

V případě trombocytopenie, nejčastěji pozorovanému nežádoucímu účinku v klinické praxi, je jeho mechanismem inhibice syntézy prekurzorových buněk krevních destiček. Objevuje se při plazmatických koncentracích $C_{\min} > 7\text{--}10\text{ mg/l}$, dle hodnot $AUC_{0-24} > 300\text{--}350\text{ mg}\cdot\text{h/l}$ (6). Tento mechanismus je zodpovědný za trombocytopenii přibližně u 97 % pacientů. Počet trombocytů klesá postupně, přičemž nejnižších hodnot je dosaženo přibližně za 14 dní po zahájení léčby (8). V některých případech dochází ke zvýšené destrukci trombocytů pravděpodobně prostřednictvím imunologicky zprostředkovaného mechanismu. Tento jev byl pozorován pouze u cca 3 % pacientů. Počet trombocytů v těchto případech klesá rychleji, přičemž nejnižší hodnoty bývají dosaženy obvykle do 2 dnů od začátku léčby. Tsuji et al. na základě studie doporučují, aby bylo monitorování počtu trombocytů zvaženo u všech pacientů bezprostředně před zahájením léčby a následně ve 2. a 4. dni a během 1., 2. a 3. týdne léčby (8). Minimální koncentrace linezolidu nad 6,53 mg/l byly spojeny s pravděpodobností vyšší než 50 % vzniku trombocytopenie, trough koncentrace nad 9,96 mg/l s 90 % vzniku trombocytopenie (9, 10). Mezi rizikové faktory patří prolongovaná terapie (více jak 10 dní).

Po přerušení léčby dochází k postupnému zvyšování počtu trombocytů. Průměrná doba do normalizace počtu trombocytů byla 5 dní po vysazení. Po 14 dnech od vysazení se trombocytopenie plně upravila u 92 % pacientů (11). Management výskytu polékové trombocytopenie je snížení dávky, pokračování terapie, pravidelná kontrola krevního obrazu a TDM (12, 13).

Nastal čas pro rutinní TDM linezolidu?

Použití linezolidu v klinické praxi je na základě EBM daleko širší, než jak je dosud uvedeno v SPC. Je podáván v řadě dalších indikací (např. infekce protéz a/nebo kostí a kloubů, infekce CNS, tuberkulóza), či delší dobu (např. endokarditida – až 6 týdnů). Podle farmakokinetických parametrů v tabulce 1 je zřejmé, že u řady pacientů v různých klinických situacích vykazuje značnou intra- i interindividuální farmakokinetickou variabilitu, což vede k jeho proměnlivé expozici. Byla pozorována 20násobná interindividuální variabilita jeho minimálních plazmatických koncentrací (7, 13).

U kriticky nemocných pacientů v intenzivní péči má klinický stav pacienta zásadní dopad na jeho farmakokinetiku. Zoller et al. zjistili u pacientů na jednotce intenzivní péče (JIP) výraznou variabilitu plazmatických koncentrací linezolidu. Při standardním dávkování 600 mg 2x denně i.v. se hodnoty AUC_{0-24} pohybovaly v širokém rozmezí 50,1–453,9 mg.h/l. Hodnoty C_{\min} byly v rozmezí 0,13–14,49 mg/l. Subterapeutické koncentrace, definované jako $AUC_{0-24} < 200\text{ mg}\cdot\text{h/l}$ a $C_{\min} < 2\text{ mg/l}$, byly zaznamenány u 63 % pacientů v případě AUC_{0-24} a u 50 % pacientů v případě C_{\min} (14). Dong et al. analyzovali PK/PD profil linezolidu u 8 pacientů na JIP. Zaznamenali 5–7násobnou variabilitu v C_{\max} , hodnoty AUC_{0-24}/MIC byly v rozmezí 31,66–216,82. Další sledovaný parametr $T > MIC$ se pohyboval v rozmezí 53–100 % (15). Dong et al. analyzovali změny farmakokinetiky u 27 pacientů na JIP v terapii stafylokokové infekce. AUC_{0-24} byla v rozmezí 50,3–262,8 mg.h/l, distribuční objem byl v rozmezí 20,2–164,3 l. Pacienti s úspěšnou eradikací infekce měli signifikantně vyšší AUC/MIC 139,6 vs. 78,5. 11 pacientů mělo $AUC/MIC < 80$ a u 7 z těchto pacientů nedošlo k bakteriální eradikaci (16).

U pacientů v intenzivní péči dochází k významným změnám farmakokinetiky, které ovlivňují distribuci, eliminaci i účinnost podávaných léčiv. Mezi hlavní změny patří variabilita distribučního objemu, clearance a vazby na plazmatické bílkoviny. Všechny tyto procesy vedou k nelineární kinetice eliminace a jsou zodpovědné za vysokou interindividuální variabilitu plazmatických koncentrací linezolidu. Zánětlivá odpověď může dále ovlivnit per-

meabilitu tkání a distribuci léčiva. U kriticky nemocných pacientů tak existuje dvojitá rizika – na jedné straně hrozí poddávkování a selhání terapie, zatímco na straně druhé může dojít ke kumulaci léčiva, vysokým plazmatickým koncentracím a následné toxicitě (17).

Kriticky nemocní pacienti mohou mít prospěch z vyšších dávek linezolidu a/nebo změněných dávkovacích přístupů (např. prolongované infuze), a tyto přístupy by měly být podpořeny právě TDM. Mezi podskupiny pacientů, kteří mohou pravděpodobně vyžadovat vyšší než standardní dávky, patří obézní pacienti, pacienti se syndromem akutní respirační tísně, s akcelerovanou renální clearance a také pacienti infikovaní patogeny s $MIC \geq 2\text{ mg/l}$ (*Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*).

Přibližně 30–40 % podaného linezolidu je vylučováno nezměněně močí, a proto je funkce ledvin významným zdrojem rozdílů mezi pacienty v jeho clearance.

Po podání jednorázové nebo opakované intravenózní dávky se celková systémová clearance linezolidu pohybovala v rozmezí 100–200 ml/min. Renální clearance byla v průměru 30–50 ml/min, což naznačuje částečnou zpětnou resorpci v ledvinových tubulech. Zbývající non-renální clearance se pohybovala mezi 70–150 ml/min, celkově tedy cca 65 % (18).

Při významné **renální insuficienci** dochází ke kumulaci jak mateřské látky, tak 2 hlavních metabolitů (metabolit hydroxyethyl glycinu PNU-142586 a metabolit kyseliny aminoethoxyoctové PNU-142300). Porucha funkce ledvin byla v reálných klinických studiích identifikována jako významný rizikový faktor pro zvýšené minimální plazmatické koncentrace linezolidu (12, 19–20). Linezolid je dle SPC stále doporučován podávat většině pacientů v pevné dávce 600 mg každých 12 hodin, a to navzdory důkazům o nadměrné expozici a výskytu trombocytopenie u pacientů s poruchou funkce ledvin. Byly nalezeny pozitivní a statisticky významné korelace mezi C_{\min} linezolidu a věkem pacienta nebo funkcí ledvin. Starší pacienti, zejména ve věku nad 80 let, a s poruchou funkce ledvin, jsou ve vyšším riziku jeho nadměrné expozice. U pacientů, u kterých bylo provedeno více než jedno TDM, byl pozorován postupný nárůst jeho koncentrací v čase (13).