

Terapeutické monitorování léčiv – cesta k efektivnější antibiotické terapii. Praktické zkušenosti Fakultní nemocnice

Juhás V.^{1,4}, Šudáková A.^{2,4}, Harazim M.^{3,4}

¹Úsek klinické farmacie, Nemocniční lékárna Fakultní nemocnice Brno

²Oddělení klinické biochemie Fakultní nemocnice Brno

³Interní gastroenterologická klinika Fakultní nemocnice Brno

⁴Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

Terapeutické monitorování léčiv (TDM) představuje klíčový nástroj v optimalizaci antibiotické terapie u kriticky nemocných pacientů. Variabilita farmakokinetiky a farmakodynamiky (PK/PD) v této populaci často vyžaduje individualizovaný přístup, který přesahuje standardní dávkovací schémata. Včasná implementace TDM, zejména během prvních 48 hodin léčby, je zásadní pro dosažení cílových terapeutických koncentrací antibiotik. Správná strategie podávání, využití prodloužených nebo kontinuálních infuzí podávaných antibiotik, hraje významnou roli v dosažení optimálních PK/PD parametrů. Na našem fakultním pracovišti déleodobě pozorujeme vysokou variabilitu dosažených koncentrací u β -laktamových antibiotik, což podporuje širší zavedení TDM do rutinní klinické praxe.

Klíčová slova: terapeutické monitorování léčiv (TDM), antibiotická terapie, piperacilin/tazobactam, meropenem, cefepim, linezolid.

Therapeutic drug monitoring – a path to more effective antibiotic therapy

Therapeutic drug monitoring (TDM) is a key tool in optimizing antibiotic therapy in critically ill patients. The variability of pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) in this population often requires an individualized approach that goes beyond standard dosing schedules. Early implementation of TDM, especially during the first 48 hours of treatment, is essential to achieve target therapeutic antibiotic concentrations. The correct administration strategy, using prolonged or continuous infusions of the administered antibiotics, plays a significant role in achieving optimal PK/PD parameters. At our institution, we have observed a high variability in the concentrations achieved for β -lactam antibiotics over the years, which supports the wider implementation of TDM in routine clinical practice.

Key words: therapeutic drug monitoring (TDM), antibiotic therapy, piperacillin/tazobactam, meropenem, cefepime, linezolid.

Úvod

Pro úspěch naší léčby nejen u kriticky nemocných je mnohdy rozhodující účinná antibiotická terapie. Protože alespoň 1 antibiotikum je během pobytu na jednotce intenzivní péče (JIP) podáváno více než 70 % nemocným [1], je dávkování antimikrobiálních léčiv rutinní součástí práce každého intenzivisty. Standardní dávkovací protokoly antimikrobiální terapie však často nezohledňují složitost situace kriticky nemocných pacientů, jejichž fyziologické změny významně ovlivňují farmakokinetiku podávaných léčiv. Tento problém je zvláště zásadní u septických nemocných, kde variabilita distribučního objemu (Vd)

a clearance léčiv může vést k suboptimálním nebo naopak nadměrným koncentracím léčiva. Obdobným obtížím čelíme také v případě oběžných a kachektických pacientů.

V případě aminoglykosidů a vankomycinu je dlouhodobě používáno pro optimalizaci antibiotického dávkování terapeutické monitorování léčiv (TDM). V posledních letech můžeme využít TDM také pro jiné skupiny antibiotik (či antimykotik i antivirotik) jako jsou β -laktamová antibiotika nebo linezolid. Naše zkušenosti z praxe naznačují, že obvyklá doporučená dávkovací schémata jsou u řady našich nemocných nejen v prostředí JIP nevyhovující a pro dosažení doporučených účinných

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Martin Harazim, Ph.D., 4769@fnbrno.cz

Článek přijat redakcí: 10. 2. 2025; Článek přijat k tisku: 17. 4. 2025

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2025;36(2):84-90

hladin antibiotika je nutný individualizovaný přístup k nemocnému. Rovněž dávkování antibiotik u kriticky nemocných pacientů léčených mimotělními eliminačními metodami (např. intermitentní hemodialýzou, kontinuálními metodami náhrady funkce ledvin, či plazmaferézou atd.) představuje mimořádně komplexní problematiku. Na výsledné sérové koncentrace léčiva má vliv nejen typ použité metody a její intenzita, ale také fyzikální charakteristiky membrány, adsorpční kapacita či délka trvání procedury. Vzhledem k této složitosti a vysoké interindividuální variabilitě je terapeutické monitorování léčiv v této populaci pacientů zcela zásadní. Rozsah a variabilita této problematiky a detailní rozbor dávkovacích strategií při eliminačních metodách přesahuje rozsah tohoto článku.

Terapeutické monitorování léčiv a medicína založená na důkazech

Přenést výhody TDM na klinicky orientovaný outcome je metodicky složitý úkol. Řada výsledků klinických studií je velmi nekonzistentních z důvodu rozdílu v implementaci, určených farmakokinetických/farmakodynamických (PK/PD) cílech, heterogenních populací nemocných. Přesto recentní systematický přehled a metaanalýza ukazují, že je využití TDM spjato s vyšší šancí na klinické vyléčení infekce a mikrobiologickou eradikací a nižší pravděpodobností selhání léčby [2, 3]. Jasný průkaz mezi TDM a snížením mortality kriticky nemocných či zkrácením pobytu na JIP v tuto chvíli nemáme. Je však důležité mít na paměti, že výhoda využití TDM je spíše pro konkrétního jednotlivce, nikoli pro všechny nemocné (viz Tab. 1).

Terapeutické monitorování léčiv a farmakokinetické/farmakodynamické cíle

Pro efektivní využití TDM hraje zásadní roli správné načasování. V časné fázi kritického onemocnění, zejména během prvních 24–48 hodin, je dosažení PK/PD cílů často velmi obtížné. Patofyziologické změny, jako je zvýšený distribuční objem (V_d), kapilární leak, tekutinová léčba, zvýšená renální clearance (ARC) a další orgánové dysfunkce, přispívají k velké variabilitě koncentrací léčiv, což často vede k subterapeutické expozici v tomto období [4, 5]. Studie, jako je studie DALI (NCT01543334), zdůrazňují, že mnoho kriticky nemocných pacientů nedosáhne cílových

koncentrací během počáteční fáze léčby, což vede ke špatným klinickým výsledkům [6].

Přestože několik guidelines doporučuje zahájení monitorace koncentrací antibiotické léčby až po ustálení hladin, tedy nejdříve po 48 hodinách, ze zkušeností z naší praxe vnímáme, že o TDM by se mělo uvažovat co nejdříve, s následnými kontrolami sérových koncentrací podle toho, jak se mění fyziologie pacienta, aby se zajistila konzistentní terapeutická expozice v průběhu léčby [7]. V okamžiku, kdy se klinický stav pacienta již stabilizuje a variabilita PK se stává méně výraznou, je potřeba TDM k dosažení potřebného času nad MIC menší a role TDM se posouvá k omezení toxicity podávané léčby.

Samotné PK/PD cíle vycházejí z kombinace studií *in vitro*, zvířecích modelů a klinických studií. Transponovat tyto cíle na kriticky nemocné pacienty je však složité vzhledem ke značné inter a intraindividuální variabilitě mezi jednotlivými pacienty.

Terapeutické monitorování léčiv a minimální inhibiční koncentrace

V současné době vychází většina doporučení pro dávkování antibiotik u kriticky nemocných ze znalosti minimální inhibiční koncentrace (MIC). MIC je nejnižší koncentrace antibiotika potřebná k inhibici růstu bakterií *in vitro* a slouží jako kritický referenční bod pro vedení terapie. Závislost na MIC s sebou přináší řadu úskalí. Není to pouze časové zpoždění, kdy je dostupná klinikovi. Její hodnota vychází z použité testovací metody *in vitro* a nemusí plně odrážet složitost prostředí *in vivo*, jako je průnik do tkání a tvorba biofilmu. MIC se navíc může během léčby dynamicky měnit. Hodnotu MIC je tedy třeba vnímat pouze jako vodítko nikoli pevný opěrný bod. Do rozhodování je vhodné zapojit i znalost epidemiologických mezních hodnot (ECOFF – Epidemiological cut-off). Hodnoty ECOFF pomáhají rozlišit „divoké“ bakteriální kmeny od kmenů se získanými mechanismy rezistence a mohou být užitečné při zjišťování přítomnosti rezistentních subpopulací před překročením klinických breakpointů, což umožňuje včasnou úpravu dávky, aby se zabránilo selhání léčby. Breakpointy MIC i hodnoty ECOFF jsou pravidelně vydávány Evropským výborem pro testování antimikrobiální citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) [8]. V čase lze pozorovat trend k postupnému zvyšování bakteriální rezistence, která již v mnoha případech vyžaduje revizi dávkovacího managementu jednotlivých antimikrobiálních léčiv.

Strategie dávkování

Volba způsobu podávání antibiotik významně ovlivňuje dosažení PK/PD cílů, zejména u kriticky nemocných pacientů, kde je zásadní udržet optimální expozici léčivu. Každá z variant PK/PD cílů (viz Tab. 2) vyžaduje adekvátní přístup k dávkovaci managementu včetně zajištění ideální délky infuze (Obr. 1).

Intermitentní dávkování, které se stále v obecné populaci nemocných hojně používá, může být dostatečné u pacientů se stabilnější farmakokinetikou, ale je často spojeno s kolísáním koncentrací antibiotika, což vede k různě dlouhým časovým úsekům, kdy hladiny léčiva klesají pod MIC. Tento přístup není vhodný zejména pro β -laktamová antibiotika, protože udržení koncentrací nad MIC po dostatečné procento

Tab. 1. Vhodné indikace k TDM

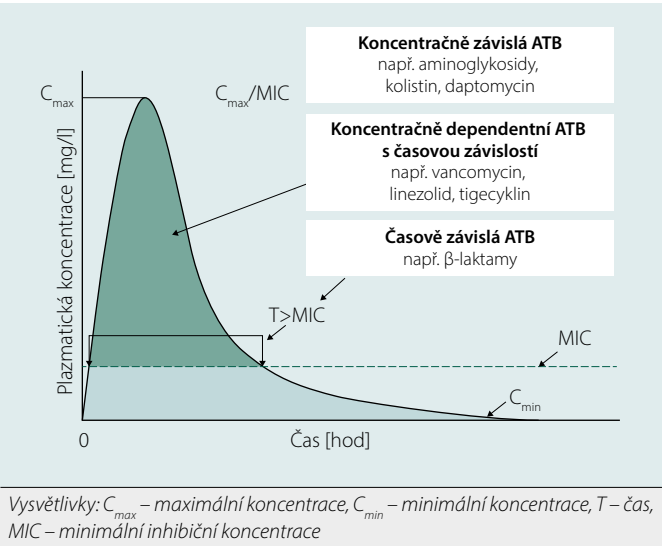
porucha funkce ledvin nebo podezření na zvýšenou renální clearance
porucha funkce jater
stavy, které mohou vést k farmakokinetickým změnám (např. cystická fibróza, kritické onemocnění)
pacienti s extrémní hmotností (< 50 kg nebo > 120 kg nebo BMI < 20 nebo > 30 kg/m ²)
starší osoby (nad 80 let)
hypoalbuminemie (< 24 g/l)
rezistentní mikrobiální agens (např. vysoká MIC)
obtížně léčitelný fokus infekce (např. osteomyelitida, infekce CNS)
existence lékových interakcí potenciálně ovlivňujících koncentrace antibiotika
nedostatečná odpověď na léčbu
podezření na toxicitu léku
použití léků s úzkým terapeutickým indexem (např. cefepim, aminoglykosidy, daptomycin)

Tab. 2. PK/PD cíle pro kriticky nemocné vybraných antibiotik – intermitentní podání

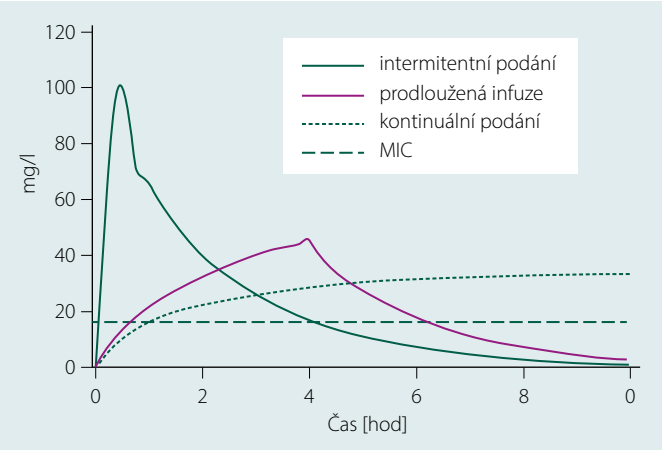
Antibiotikum	Patogen	PK/PD cíl	Minimální efektivní koncentrace (C _{min})	Kritická mez (through level)	
Piperacilin/tazobactam	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Čas > 4 MIC > 100 % dávkovacího intervalu	≥ 16 mg/l (PIP)	Pro neurotoxicitu ≥ 361 mg/l [17]	Pro nefrotoxicitu ≥ 452,65 mg/l [17]
	<i>Enterobacteriaceae</i>		≥ 8 mg/l (PIP)		
Meropenem	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Čas > 4 MIC > 100 % dávkovacího intervalu	≥ 2 mg/l	Pro neurotoxicitu ≥ 44 mg/l	Pro nefrotoxicitu ≥ 64 mg/l
	<i>Enterobacteriaceae</i>		≥ 1 mg/l		
Cefepim	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Čas > 4 MIC > 70 % dávkovacího intervalu	≥ 8 mg/l	Pro neurotoxicitu ≥ 20 mg/l při intermitentním podání ≥ 35mg/l pro kontinuální podání	
	<i>Enterobacteriaceae</i>		≥ 4 mg/l		
Linezolid	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	AUC/MIC = 80–120	≥ 2 mg/l	Pro rozvoj trombocytopenie ≥ 8 mg/l	

Vysvětlivky: PIP – piperacilin, AUC – area under curve, MIC – minimální inhibiční koncentrace

Obr. 1. Faktory determinující efektivitu vybraných druhů antibiotik; převzato z [33]



Obr. 2. Farmakokinetika antibiotik dle rychlosti podání; převzato z [34]



dávkovacího intervalu je obtížně realizovatelné [9]. V tuto chvíli na našem pracovišti preferujeme podávání β-laktamových antibiotik zejména v prodloužených infuzích s ohledem na stabilitu naředěných infuzních roztoků a přítomnost inkompatibilit. Prodloužená infuze, kdy je antibiotikum podáváno po dobu několika hodin (obvykle 3–4 hodiny), kombinuje výhody intermitentního a kontinuálního dávkování.

Tato metoda prodlužuje dobu nad MIC a zároveň umožňuje praktické intervaly podávání, takže je účinnější než standardní intermitentní dávkování, zejména u antibiotik s krátkým biologickým poločasem, jako je meropenem a piperacilin/tazobaktam. Nezbytnou součástí iniciálního podání je úvodní bolus léku pro rychlé dosažení terapeutických koncentrací při současném udržení sérových koncentrací dostatečně dlouho nad MIC. Úvodní dávka se podává neredukovaná bez ohledu na stav renálních funkcí pacienta.

Kontinuální infuze časově závislých antibiotik, jako jsou β-laktamy, se u kriticky nemocných pacientů doporučuje stále častěji. Tento způsob zajišťuje, že koncentrace volného léčiva zůstává trvale nad minimální inhibiční koncentrací (MIC) po celý dávkovací interval, což optimalizuje jejich cidní efekt. Klinické studie, jako například studie DALI, ukazují, že kontinuální infuze zvyšuje pravděpodobnost dosažení cílové hodnoty, zejména u pacientů se změněnou farmakokinetikou v důsledku sepse nebo orgánové dysfunkce [10, 11]. Tato strategie je zvláště účinná u pacientů s velkým distribučním objemem (Vd) nebo augmentovanou renální clearance (ARC), kde může intermitentní dávkování vést k subterapeutickým hladinám již před koncem dávkovacího intervalu. Superiorita kontinuálního režimu v outcome nemocných a jeho mortalitní benefit oproti prodlouženým infuzím však dosud nebyl prokázán [12, 13].

Preanalytická fáze

Terapeutické monitorování antibiotik ve FN Brno se provádí pomocí kapalinového chromatografu s hmotnostní detekcí (LC-MS/MS). Pro správné stanovení je zcela zásadní dodržet preanalytickou fázi odběru, kdy se požaduje odběr těsně před podáním následující dávky léčiva (v C_{min}). Odběry se provádí do odběrové zkumavky Sarstedt S-Monovette Li-Heparin 4,9 ml bez gelu (alternativně Sarstedt Vacuette s K3 EDTA). Následně je důležité rychlé doručení vzorku do laboratoře, kde se musí okamžitě zpracovat. Jelikož některá antibiotika mají velmi krátkou

Tab. 3. Stabilita vybraných antibiotik v krvi [35]

Antibiotikum	Pokožová teplota	2–8 °C	-20 °C	-70 °C
Cefepim	3 hodiny	24 hodin	7 dní	2 měsíce
Meropenem	1 hodinu	6 hodin	2 dny	1 měsíc
Ampicilin	6 hodin	48 hodin	7 dní	2 měsíce
Piperacilin	3 hodiny	24 hodin	7 dní	2 měsíce
Linezolid	48 hodin	3 dny	2 měsíce	2 měsíce

stabilitu v krvi (viz Tab. 3), je nutné je co nejdříve zcentrifugovat, plazmu stáhnout a uložit na -80°C až do doby přípravy pro samotnou analýzu. V případě, že se odebere sérum (bez gelu), je potřeba dbát na to, že je zde ještě až o polovinu nižší stabilita látek [12, 13].

Piperacillin/tazobactam

Piperacillin je semisyntetický, širokospektrý penicilin s baktericidním účinkem. Kombinace s tazobactamem přináší rozšíření antibiotického spektra o mnoho bakterií produkujících beta-laktamázu, které získaly rezistenci na samotný piperacillin. Za hlavní farmakodynamický ukazatel účinnosti je považován čas nad minimální inhibiční koncentrací ($T > \text{MIC}$). Piperacillin se váže na plazmatické bílkoviny z 16 % a široce se distribuuje do tělesných tkání a tekutin, včetně plic, střevní sliznice, žluči a kostí. Průměrné koncentrace v tkáních představují zhruba 50–100 % sérové koncentrace. Piperacillin podléhá biotransformaci za vzniku mikrobiologicky aktivního desethyl-metabolitu. Biologický poločas se pohybuje v rozmezí 40–70 minut. U pacientů se závažnou renální insuficiencí se biologický poločas prodlužuje až na 4–6 hodin. Léčivo je z 68 % vylučováno renálně, zbývající léčivo je eliminováno žlučí [14].

Dávkování piperacillin/tazobactamu se obecně dle EUCAST dělí na tzv. standardní, tzn. 4,5 g à 6 h, délka aplikace 30 minut anebo 4,5 g à 8 h v prodloužené infuzi na 4 hodiny. Vysoko dávkový režim představuje podávání 4,5 g à 6 h v infuzi trvající 3 hodiny. Nízko dávkové režimy 4,5 g à 8 h s délkou aplikace 30 minut jsou vyhrazeny pro infekce urotraktu a nitrobršňní infekce způsobené pouze dobře citlivými agens [8]. V rámci terapeutických požadavků si klademe za cíl dosáhnout 4–5násobku MIC po celou dobu dávkovacího intervalu (100 % fT). Dříve doporučený čas nad MIC 40–70 % fT je s ohledem na nárůst rezistence bakterií považován za obsolentní zejm. u kriticky nemocných pacientů [15]. Breakpoint pro citlivé Enterobakterie dle EUCAST byl stanoven na 16 mg/l [8]. Dle publikovaných dat Dr. Sharf et al. [16] zjistil, že v případě intermitentního režimu piperacillinu v krátkých infuzích až u 33,6 % pacientů nebylo dosaženo stanovených terapeutických cílů [16]. Tyto nepříznivé výsledky jsou v korelaci se zkušeností s TDM v naší nemocnici. V případě intermitentních dávkovacích režimů 4,5 g à 8–6 h v krátkých 30min. infuzích, více než 30 % sérových koncentrací piperacillinu se pohybuje pod stanoveným optimem, což představuje pro pacienty potenciální riziko selhání léčby a zejména vzniku rezistence. Nejrizikovější skupinou jsou pacienti s clearance kreatininu $> 100 \text{ ml/min}$. Na druhou stranu je piperacillin/tazobactam léčivo s příznivým bezpečnostním profilem. Kritické meze pro dávkování piperacillinu se pohybují vysoko nad doporučenými terapeutickými optimy [17, 18]. Z našich dat vyplývá, že méně než 5 % vzorků se pohybovalo nad terapeutickými optimy, přičemž žádný z nich nepřekročil mez toxicity. U všech pacientů se supra terapeutickými sérovými koncentracemi bylo vstupně přítomno akutní renální selhání. Mezi nejčastější nežádoucí účinky řadíme alergické reakce, klostridiové infekce a nefrotoxicitu.

Meropenem

Jedná se o karbapenemové hydrofilní antibiotikum, které vykazuje svou baktericidní aktivitu inhibicí syntézy bakteriální stěny vazbou

na proteiny vázající penicilin. Obdobně jako u jiných β -laktamových antibiotik s jeho účinností nejlépe koreluje čas, kdy je překročena MIC ($T > \text{MIC}$). Meropenem je léčivo s dobrým průnikem do tkání, kde se jeho koncentrace pohybují v závislosti na prokrvení a inflamaci od 10–50 % sérových koncentrací. Vd odpovídá objemu extracelulární tekutiny (15–20 l), v průběhu septického stavu může docházet k jeho nárůstu až na dvojnásobek původní hodnoty. Meropenem se váže na bílkoviny krevní plazmy z méně než 2 % celkové koncentrace. Podléhá jaternímu metabolismu, který zahrnuje hydrolyzu β -laktamové funkční skupiny na inaktivní formu. Eliminační poločas se pohybuje okolo 1 h u pacientů s normálními renálními funkcemi. V případě renálního selhání se biologický poločas meropenemu prodlužuje až na 6–13,7 hodiny [14, 19]. Vylučování probíhá močí v 70 % nezměněno, v 28 % ve formě inaktivních metabolitů a ve 2 % stolicí [14].

S ohledem na výše uvedené PK parametry a zejm. variabilitu Vd je nezbytné u pacientů na jednotkách intenzivní péče zajistit podání nasycovací dávky, která urychlí dosažení potřebné koncentrace nad MIC ($> 4\text{--}8\times \text{MIC}$) [7, 20]. Dle recentních dat je u pacientů v septickém stavu doporučeno pokračovat v podávání meropenemu v prodloužených infuzích, čímž je zajištěno prodloužení času antibiotika v dostatečné koncentraci nad MIC ($\text{fT} > \text{MIC}$). Dostupné léčivé přípravky na našem trhu deklarují fyzikálně chemickou stabilitu léčiva po rekonstituci a ředění do fyziologického roztoku po dobu 3–6 h v závislosti na konkrétním typu přípravku, nicméně v případě ředění do 5% roztoku glukózy lze meropenem podávat pouze 60 minut. Vzhledem k nepříznivé dynamice bakteriální rezistence současné PK/PD cíle vyžadují dosažení 100 % $\text{fT} > 4\text{--}8\times \text{MIC}$ po celou dobu léčby u pacientů v intenzivní péči [14, 20]. Klinické breakpointy dle EUCAST pro Enterobakterie byly stanoveny $\text{MIC} \leq 8 \text{ mg/l}$ [8].

Dávkování meropenemu je obdobně jako v případě piperacillin/tazobactamu rozděleno dle EUCAST na tzv. standardní, tzn. 1 g à 8 h, délka aplikace 30 minut anebo vysoko dávkový režim 2 g à 8 h v prodloužené infuzi na 3 hodiny [17]. Podávání meropenemu u kriticky nemocných pacientů ve výše doporučených dávkovacích režimech, vede z důvodu interindividuálních rozdílů v distribuci a eliminaci k dosažení široké variability sérových koncentrací, proto je k adekvátní expozici u konkrétního jedince vhodné využít individualizovaný přístup pomocí TDM [16, 21]. Naše dosavadní praxe v dávkování meropenemu u nemocných v intenzivní péči za využití TDM v současnosti vede ke zkrácení dávkovacího intervalu na 6 h a prodloužení délky podávání infuze na 3 h. U pacientů v kritickém stavu zajišťujeme podání nasycovací dávky meropenemu a následný udržovací dávkovací management volíme individualizovaně za časného využití TDM.

Meropenem je považován za bezpečné antibiotikum s relativně širokým terapeutickým indexem. Profil nežádoucích účinků zahrnuje mimo alergické reakce a kvasinkové infekce zejm. neurotoxicitu a nefrotoxicitu, které jsou koncentračně závislé. Sérové koncentrace $> 64 \text{ mg/l}$ jsou spojeny s rizikem rozvoje neurologických nežádoucích účinků [17]. Mechanismus vzniku souvisí s ovlivněním gabaergního systému. Vulnerabilnější jsou pacienti v pokročilém věku, s preexistujícím poškozením CNS, jaterní cirhózou a renální insuficiencí v případě, že nedojde dostatečně včas k úpravě dávkovacího režimu [22]. Kritická mez

pro rozvoj nefrotoxicity byla dle recentních dat stanovena $> 44 \text{ mg/l}$ [17]. Dále se při podávání meropenemu můžeme setkat s rozvojem cholestázy, nicméně tento nežádoucí účinek souvisí především s mitochondriální toxicitou a frekvence výskytu roste s délkou podávání.

Interakční potenciál meropenemu patří k těm méně významným. Za zmínku však stojí nemožnost kombinované léčby s valproátem, která vede k poklesu sérových koncentrací valproátu až úplnému selhání léčby. Management řešení této interakce zahrnuje změnu antiepileptické terapie, protože dostatečných sérových koncentrací valproátu nelze dosáhnout ani po razantním navýšení dávky.

Cefepim

Cefepim je baktericidní β -laktamové antibiotikum, které řadíme mezi cefalosporiny IV. generace. Jeho antimikrobiální účinnost závisí na čase, po kterou sérová koncentrace léčiva překračuje MIC dotčeného patogenu. Cefepim je hydrofilní léčivo s dobrým průnikem do tkání a tělesných tekutin. Vazba na sérové proteiny je $< 20 \%$, přičemž jeho distribuční objem se blíží objemu extracelulární tekutiny. Průměrný poločas eliminace je zhruba 2 hodiny, nicméně u pacientů s renální insuficiencí může dojít k jeho prodloužení až na 13 h [14].

K dosažení terapeutických cílů u kriticky nemocných a imunosuprimovaných pacientů je potřeba nastavit dávkování cefepimu tak, aby sérové koncentrace dosáhly $> 4 \times \text{MIC}$ po celou dobu léčby. Aktuálně platné doporučení pro dávkování cefepimu dle EUCAST bylo stanoveno na 1 g až 8 h nebo 2 g až 12 h v rámci standardních dávkovacích režimů a 2 g až 8 h pro vysokodávkový režim. Délka infuze zde není blíže specifikována [8]. Dle SPC jednotlivých přípravků dostupných na našem trhu je platné doporučení pro podávání cefepimu ve 30minutové infuzi. Pro zvýšení účinku je možné dále volit prodloužené infuze za předpokladu, že je zajištěna dostatečně dlouhá stabilita léčivého přípravku a jsou vyloučeny inkompatibility [23]. Limitujícím faktorem vysoko dávkových režimů cefepimu je významný potenciál k rozvoji koncentračně závislé neurotoxicity, zejména u pacientů s preexistujícím CNS postižením, ve věku nad 50 let a renální insuficiencí [24, 25]. Proto v rámci optimalizace dávkování u rizikových nemocných je nezbytné využívat TDM. Dle dostupných dat označujeme jako sérové koncentrace predikující riziko rozvoje neurotoxicity výsledky $> 20 \text{ mg/l}$ v minimu pro cefepim při intermitentním podávání a výsledky $> 35 \text{ mg/l}$ pro kontinuální podávání. Mechanismus vzniku tohoto nežádoucího účinku souvisí s ovlivněním GABA_A receptoru. Neuropatologické projevy zahrnují tonicko-klonické křeče, alteraci vědomí a periferní neuropatii. K rozvoji dochází nejčastěji mezi 2.–6. dnem léčby. Po snížení dávky léčiva event. vysazení cefepimu z terapie se klinický stav upraví do 2–3 dnů [25]. Mezi další významné nežádoucí účinky patří alergické reakce, kolitidy a nefrotoxicita. S ohledem na PK parametry cefepimu je hlavní determinantou pro dosažení terapeutických cílů právě stav renálních funkcí [26]. Pacienti s dobrými nebo augmentovanými renálními funkcemi obtížně dosahují stanovených PK/PD cílů a z pravidla vyžadují akcentované dávkování v prodloužených infuzích, naopak u pacientů s renální insuficiencí je nezbytná časná redukce dávky po úvodních 24–48 h léčby.

Linezolid

Jedná se bakteriostatické antibiotikum ze skupiny oxazolidinonů. Linezolid selektivně potlačuje syntézu bakteriálních bílkovin vazbou na specifické místo podjednotky 50 S bakteriálního ribozomu, čímž brání vzniku iniciačního komplexu 70 S. Působí zejména proti aerobním gram pozitivním a anaerobním bakteriím. Absolutní biologická dostupnost se po perorálním podání neliší od intravenózního podání a dosahuje 100 %. Vd odhadujeme v průměru 40–50 l. U obézních pacientů se Vd zvětšuje, nicméně s přibývajícím hmotností neroste lineárně. Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 31 %. Linezolid se metabolizuje oxidací za vzniku dvou neaktivních metabolitů. Eliminační poločas je odhadován na 5–7 h, který se v závislosti na stupni renálního poškození nemění [27]. Léčivo je eliminováno přibližně z 35 % močí [14]. Terapeutické cíle pro podávání linezolidu u pacientů v intenzivní péči s mikrobiálním nálezem MRSA jsou $\text{AUC/MIC} = 80\text{--}120$ nebo $C_{\min} > 4 \times \text{MIC}$ [27]. Mezi hlavní nežádoucí účinky patří trombocytopenie, která je koncentračně závislá. Riziko rozvoje stoupá při dosažení $C_{\min} > 8 \text{ mg/l}$, obvykle u pacientů s renální insuficiencí a ve věku nad 65 let [28, 29]. Dalším obávaným nežádoucím účinkem je hyperlaktatemie, přičemž riziko vzniku roste s délkou terapie. Linezolid interaguje s mitochondriálními ribozomy, tím zasahuje do jejich translační aktivity, což vede hyperlaktatemii. Riziko zároveň stoupá pokud je podáváno další léčivo v kombinaci, které interferuje s mitochondriálními funkcemi jako např. propofol, omeprazol, amiodaron, amlodipin [30]. Linezolid v klinické praxi vykazuje významnou inter- a intraindividuální variabilitu v dosažení sérových koncentrací. Na základě tohoto zjištění je nezbytné zajištění TDM v průběhu léčby [31, 32]. Vzhledem ke stanoveným terapeutickým cílům zahrnujícím dosažení $C_{\min} > 4 \times \text{MIC}$ a potenciálnímu riziku toxicity při $C_{\min} > 8 \text{ mg/l}$ se jeví jako nepravděpodobné zvládnutí infekce způsobené patogeny s $\text{MIC} = 4 \text{ mg/l}$, aniž bychom nepřekročili akceptovatelné riziko toxicity pro pacienta. Dříve doporučovaný dávkovací režim linezolidu 600 mg až 12 h mnohdy v klinické praxi nevede k dosažení výše popsaných terapeutických cílů zejména v prostředí kriticky nemocných a je nezbytné navýšení dávky (za pečlivé monitorace sérových koncentrací linezolidu). Dnes máme již zkušenosti s podáváním linezolidu v akcentovaném dávkování 600 mg nejen po 8 h , ale také až 6 h , což nám bylo umožněno právě díky dostupnosti TDM na našem pracovišti s časnou možností kontroly sérových koncentrací linezolidu preventující riziko dosažení supratherapeutických koncentrací.

Závěr

Terapeutické monitorování antimikrobiálních léků je pro nás dnes v intenzivní péči nepostradatelným nástrojem, zejména v situacích, kdy komplexnost kritického stavu nemocného často vyžaduje odklon od standardních dávkovacích strategií. Dostupná data dokládají, že TDM může významně zvýšit účinnost antibiotik, minimalizovat toxicitu a vést ke zlepšení celkových výsledků léčby. Vzhledem k tomu, že nárůst rezistence vůči antibiotikům je stále větší výzvou pro moderní medicínu, poskytuje TDM cestu k racionálnějšímu a individualizovanějšímu léčebným strategiím a pomáhá zajistit jejich účinnost i pro budoucí použití.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína. VJ, AŠ, MH psaní rukopisu. **Financování:** Podpořeno grantem SV Lékařské fakulty Masarykovy univerzity: MUNI/A/1689/2024; a Fakultní nemocnici Brno, grantem MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705). **Projednání etickou komisí:** irrelevantní.

LITERATURA

- Kollef MH, Shorr AF, Bassetti M, Timsit JF, Micek ST, Michelson AP, et al. Timing of antibiotic therapy in the ICU. *Crit Care*. 2021 Oct 15;25(1):360. doi: 10.1186/s13054-021-03787-z. PMID: 34654462; PMCID: PMC8518273.
- Al-Shaer MH, Rubido E, Cherabuddi K, Venugopalan V, Klinker K, Peloquin C. Early therapeutic monitoring of β -lactams and associated therapy outcomes in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Dec 1;75(12):3644-3651. doi: 10.1093/jac/dkaa359. PMID: 32910809.
- Pai Mangalore R, Ashok A, Lee SJ, Romero L, Peel TN, Udy AA, et al. Beta-Lactam Antibiotic Therapeutic Drug Monitoring in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect, Dis*. 2022 Nov 14;75(10):1848-1860. doi: 10.1093/cid/ciac506. PMID: 35731853; PMCID: PMC9662173.
- Sadilova K, Halacova M, Cerny D. Pharmacokinetic Aspects Of Beta-Lactam Antibiotic Therapy In Intensive Care Unit Patients: A One-Center Experience With Tdm. *Ceska A Slovenska Farmacie: Casopis Ceske Farmaceuticke Spolecnosti A Slovenske Farmaceuticke Spolecnosti*. 2020; 69:17-23.
- Claus BO, Hoste EA, Colpaert K, Robays H, Decruyenaere J, De Waele JJ. Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy. *J Crit Care*. 2013 Oct;28(5):695-700. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.03.003. Epub 2013 May 14. PMID: 23683557.
- Roberts JA, De Waele JJ, Dimopoulos G, Koulenti D, Martin C, Montravers P, et al. DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients: a multi-centre point of prevalence study to determine whether contemporary antibiotic dosing for critically ill patients is therapeutic. *BMC Infect, Dis*. 2012 Jul 6;12:152. doi: 10.1186/1471-2334-12-152. PMID: 22768873; PMCID: PMC3506523.
- Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). *Crit Care*. 2019 Mar 29;23(1):104. doi: 10.1186/s13054-019-2378-9. PMID: 30925922; PMCID: PMC6441232.
- Gaur P, Hada V, Rath RS, Mohanty A, Singh P, Rukadikar A. Interpretation of Antimicrobial Susceptibility Testing Using European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) and Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Breakpoints: Analysis of Agreement. *Cureus*. 2023 Mar 31;15(3):e36977. doi: 10.7759/cureus.36977. PMID: 37139290; PMCID: PMC10149341.
- Tran NN, Mynatt RP, Kaye KS, Zhao JJ, Pogue JM. Clinical Outcomes With Extended Versus Intermittent Infusion of Anti-Pseudomonal Beta-Lactams in Patients With Gram-Negative Bacteremia. *Open Forum Infect, Dis*. 2023 Mar 27;10(4):ofad170. doi: 10.1093/ofid/ofad170. Erratum in: *Open Forum Infect, Dis*. 2023 Jun 13;10(6):ofad309. doi: 10.1093/ofid/ofad309. PMID: 37125229; PMCID: PMC10135424.
- Abdul-Aziz MH, Lipman J, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al; DALI Study Group. Is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic/pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients (DALI) cohort. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Jan;71(1):196-207. doi: 10.1093/jac/dkv288. Epub 2015 Oct 3. PMID: 26433783.
- Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al; DALI Study. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect, Dis*. 2014 Apr;58(8):1072-83. doi: 10.1093/cid/ciu027. Epub 2014 Jan 14. PMID: 24429437.
- Dulhunty JM, Brett SJ, De Waele JJ, Rajbhandari D, Billot L, Cotta MO, et al; BLING III Study Investigators. Continuous vs Intermittent β -Lactam Antibiotic Infusions in Critically Ill Patients With Sepsis: The BLING III Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024 Aug 27;332(8):629-637. doi: 10.1001/jama.2024.9779. PMID: 38864155; PMCID: PMC11170452.
- Karaba SM, Cosgrove SE, Lee JH, Fiawoo S, Heil EL, Quartuccio KS, et al. Extended-Infusion β -Lactam Therapy, Mortality, and Subsequent Antibiotic Resistance Among Hospitalized Adults With Gram-Negative Bloodstream Infections. *JAMA Netw Open*. 2024 Jul 1;7(7):e2418234. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.18234. PMID: 38954416; PMCID: PMC11220563.
- Lexidrug U. Multinational/Drugs 2025. Verze 8. 4. 2 (862) [cited 7. 2. 2025].
- Schoenenberger-Arnaiz JA, Ahmad-Diaz F, Miralbes-Torner M, Aragones-Eroles A, Cano-Marron M, Palomar-Martinez M. Usefulness of therapeutic drug monitoring of piperacillin and meropenem in routine clinical practice: a prospective cohort study in critically ill patients. *Eur J Hosp Pharm*. 2020 Mar;27(e1):e30-e35. doi: 10.1136/ehj-pharm-2018-001713. Epub 2019 Feb 27. PMID: 32296502; PMCID: PMC7147564.
- Scharf C, Paal M, Schroeder I, Vogeser M, Draenert R, Irlbeck M, Zoller M, Liebschen U. Therapeutic Drug Monitoring Of Meropenem And Piperacillin In Critical Illness-Experience And Recommendations From One Year In Routine Clinical Practice. *Antibiotics-Basel*. 2020; 9. 10. 3390/Antibiotics9030131.
- Imani S, Buscher H, Marriott D, Gentili S, Sandaradura I. Too much of a good thing: a retrospective study of β -lactam concentration-toxicity relationships. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Oct 1;72(10):2891-2897. doi: 10.1093/jac/dkx209. PMID: 29091190.
- Quinton M, Bodeau S, Kontar L, Zerbib Y, Maizel J, Slama M, et al. Neurotoxic Concentration Of Piperacillin During Continuous Infusion In Critically Ill 356 Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:e00654-17.
- Thalhammer F, Hörl W. Pharmacokinetics of meropenem in patients with renal failure and patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2000;39:271-279.20
- Hong L, Downes K, Fakhriarvari A, Abdul-Mutakabbir J, Kuti J, Jorgensen S, et al. International consensus recommendations for the use of prolonged-infusion beta-lactam antibiotics: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Cystic Fibrosis Foundation, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Infectious Diseases Society of America, Society of Critical Care Medicine, and Society of Infectious Diseases Pharmacists: an executive summary. *Pharmacotherapy*. 2023;43:736-739
- Wong G, Briscoe S, McWhinney B, Ally M, Ungerer J, Lipman J, et al. Therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics in the critically ill: direct measurement of unbound drug concentrations to achieve appropriate drug exposures. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Nov 1;73(11):3087-3094. doi: 10.1093/jac/dky314. PMID: 30137377.
- Roger C, Louart B. Beta-Lactams Toxicity in the Intensive Care Unit: An Underestimated Collateral Damage? *Microorganisms*. 2021 Jul 14;9(7):1505. doi: 10.3390/microorganisms9071505. PMID: 34361942; PMCID: PMC8306322.
- Khole AV, Dionne E, Zitek-Morrison E, Campion M. Cefepime extended infusion versus intermittent infusion: Clinical and cost evaluation. *Antimicrob Steward Heal-thc Epidemiol*. 2023 Jul 10;3(1):e119. doi: 10.1017/ash.2023.179. PMID: 37502254; PMCID: PMC10369431.
- Payne LE, Gagnon DJ, Riker RR, Seder DB, Glisic EK, Morris JG, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review. *Crit Care*. 2017 Nov 14;21(1):276. doi: 10.1186/s13054-017-1856-1. PMID: 29137682; PMCID: PMC5686900.
- Venugopalan V, Casaus D, Kainz L, Slaton CN, Hurst N, Bruzzzone M, et al. Use of therapeutic drug monitoring to characterize cefepime-related neurotoxicity. *Pharmacotherapy*. 2023 Jan;43(1):6-14. doi: 10.1002/phar.2744. Epub 2022 Dec 2. PMID: 36401796.
- Lodl EF, Alshaer MH, Adams CB, Richards A, Peloquin C, Venugopalan V. Utilization of cefepime therapeutic drug monitoring in febrile neutropenia patients with hematologic malignancies. *J Oncol Pharm Pract*. 2024 Oct;30(7):1207-1213. doi: 10.1177/1078155223123883. Epub 2023 Nov 19. PMID: 37981806.
- Rao GG, Konicki R, Cattaneo D, Alfenaar JW, Marriott DJE, Neely M; IATDMCT Antimicrobial Scientific Committee. Therapeutic Drug Monitoring Can Improve Linezolid Dosing Regimens in Current Clinical Practice: A Review of Linezolid Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Ther Drug Monit*. 2020 Feb;42(1):83-92. doi: 10.1097/FTD.0000000000000710. PMID: 31652190.
- Thirot H, Fage D, Leonhardt A, Clevenbergh P, Besse-Hammer T, Yombi J, et al. Towards A Better Detection Of Patients At-Risk Of Linezolid Toxicity In Clinical Practice: A Prospective Study In Three Belgian Hospital Centers. *Frontiers In Pharmacology*. 2024; 15. 10. 3389/Fphar.2024.1310309.
- Inoue Y, Kashiwagi H, Sato Y, Nashimoto S, Sugawara M, Takekuma Y. Exploring the impact of baseline platelet count on linezolid-induced thrombocytopenia: a retrospective single-center observation study. *Int J Clin Pharm*. 2025 Feb;47(1):90-98. doi: 10.1007/s11096-024-01810-1. Epub 2024 Oct 4. PMID: 39365521.
- Lin B, Hu Y, Xu P, Xu T, Chen C, He L, et al. Expert consensus statement on therapeutic drug monitoring and individualization of linezolid. *Front Public Health*. 2022 Aug 10;10:967311. doi: 10.3389/fpubh.2022.967311. PMID: 36033811; PMCID: PMC9399604.
- Lau C, Marriott D, Bui J, Figtree M, Gould M, Chubaty A, et al. Linezolid Monitoring to Minimise Toxicity (LIMMIT1): A multicentre retrospective review of patients receiving linezolid therapy and the impact of therapeutic drug monitoring. *Int J Antimicrob Agents*. 2023 May;61(5):106783. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106783. Epub

2023 Mar 14. PMID: 36921808.

32. Xu Y, Yang X, Liang P, Qu C. Linezolid dose adjustment according to therapeutic drug monitoring helps reach the goal concentration in severe patients, and the oldest seniors benefit more. *BMC Infect Dis*. 2023 Nov 29;23(1):840. doi: 10.1186/s12879-023-08831-7. PMID: 38030977; PMCID: PMC10685494.

33. Ferrari F, Sartori M, Milla P, Ronco C, Bellomo R, Kellum J, et al. Chapter 175 – Antibiotic Adjustment In Continuous Renal Replacement Therapy. *Critical Care Nephro-*

logy (Third Edition). Philadelphia: Elsevier; 2019.

34. Grupper M, Kuti JL, Nicolau DP. Continuous and Prolonged Intravenous β -Lactam Dosing: Implications for the Clinical Laboratory. *Clin Microbiol Rev*. 2016 Oct;29(4):759-72. doi: 10.1128/CMR.00022-16. PMID: 27413094; PMCID: PMC5010748.

35. Chromsystems Rg. Instruction Manual For Hplc Determination: Antibiotics In Serum/Plasma. 2024. R1. 2. Gräfelting: Chromsystems. 2024. Available from: <https://chromsystems.com/en/antibiotics-in-serum-plasma-hplc-61000.html>.