

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Ústav farmakologie

MUDr. Hana Suchánková

**APLIKOVANÁ FARMAKOKINETIKA
BETA-LAKTAMOVÝCH ANTIBIOTIK**

Disertační práce

Školitel: doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

Olomouc 2017

PALACKÝ UNIVERSITY OLMOUC
FACULTY OF MEDICINE AND DENTISTRY

Department of Pharmacology

MUDr. Hana Suchánková

**APPLIED PHARMACOKINETICS OF BETA-LACTAM
ANTIBIOTICS**

Thesis

Supervisor: doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

Olomouc 2017

Prohlášení

Prohlašuji, že předložená práce je původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerou literaturu a další zdroje, ze kterých jsem čerpala, v práci řádně cituji a jsou uvedeny v seznamu literatury.

V Olomouci
(podpis)

Práce byla podpořena granty IGA UPOL 2012_LF_004, 2013_LF_007, 2014_LF_008, 2015_LF_004, 2016_LF_006 a 2017_LF_012.

Beru na vědomí, že tato doktorská práce je majetkem Univerzity Palackého v Olomouci (autorský zákon č. 121/2000 Sb., § 60 odst. 1) a bez jejího souhlasu nesmí být z práce nic publikováno. Souhlasím se zpřístupněním této práce v Univerzitní knihovně Univerzity Palackého v Olomouci.

V Olomouci
(podpis)

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala svému školiteli, doc. MUDr. Karlu Urbánkovi, Ph.D., za cenné a praktické rady, za vedení k samostatnosti a především za vysoce erudovaný přístup, který je velmi inspirující. Poděkování bych ráda vyjádřila také bývalému přednostovi Ústavu farmakologie, prof. RNDr. Pavlu Anzenbacherovi, DrSc., za prostor pro tvůrčí práci, vstřícnost, podporu, trpělivost a důvěru v průběhu celého mého postgraduálního studia.

Mé veliké díky patří všem současným i bývalým kolegům Ústavu farmakologie, především pak MUDr. Janu Strojilovi, Ph.D., Mgr. Pavlíně Štrbové, Mgr. Zuzaně Matuškové, Ph.D. a Mgr. Michalovi Šillerovi, Ph.D. za inspirativní diskuze a přátelské prostředí, bez nichž by realizace této práce byla jen těžko možná. Stejně tak děkuji dalším kolegům, kteří se jakýmkoli způsobem na mé disertační práci podíleli.

V neposlední řadě bych chtěla poděkovat svým nejbližším za poskytnutí klidného zázemí pro vědeckou činnost a pro přípravu této práce.

Věnováno mému otci, který mě naučil číst.

Obsah

1. Seznam použitých zkratk	3
2. Úvod	5
2.1. Beta-laktamová antibiotika	6
2.1.1. Přehled používaných beta-laktamů	6
2.1.2. Antibakteriální spektrum beta-laktamů	8
2.1.3. Mechanismus účinku	8
2.1.4. Rezistence k beta-laktamovým antibiotikům	8
2.1.5. Nežádoucí účinky	9
2.2. Farmakokinetika beta-laktamů	10
2.2.1. Peniciliny	10
2.2.2. Cefalosporiny	11
2.2.3. Karbapenemy	12
2.2.4. Monobaktamy	14
2.3. Specifika farmakokinetiky beta-laktamů u vybraných skupin pacientů	15
2.3.1. Farmakokinetika beta-laktamů u dětí	15
2.3.2. Farmakokinetika beta-laktamů u starších pacientů	17
2.3.3. Farmakokinetika beta-laktamů u obézních pacientů	18
2.3.4. Farmakokinetika beta-laktamů u pacientů s hepatopatiemi	18
2.3.5. Farmakokinetika beta-laktamů u pacientů s poruchou renálních funkcí	20
2.3.6. Farmakokinetika beta-laktamů u kriticky nemocných pacientů	22
2.4. Vztah mezi farmakokinetikou a farmakodynamikou beta-laktamů	25
2.4.1. Farmakokineticko-farmakodynamické cíle	25
2.4.2. Využití alternativních dávkovacích režimů	27
2.5. Populační farmakokinetika a farmakodynamika	28
2.6. Terapeutické monitorování beta-laktamů	30
2.6.1. Klinický význam terapeutického monitorování beta-laktamů	30
2.6.2. Metody stanovování koncentrací beta-laktamů	31
2.6.3. Možnosti individualizace dávkování	33
3. Cíle výzkumné práce	34
4. Metodika	35
4.1. Farmakokinetika a farmakodynamika imipenemu při empirické léčbě nozokomiální pneumonie u kriticky nemocných pacientů	35

4.1.1.	Soubor pacientů a design studie.....	35
4.1.2.	Stanovení koncentrací imipenemu.....	36
4.1.3.	Statistická a farmakokinetická analýza.....	37
4.1.4.	Etické aspekty.....	37
4.2.	Populační farmakokinetika a farmakodynamika imipenemu.....	38
4.2.1.	Populační farmakokinetický model imipenemu u kriticky nemocných.....	38
4.2.2.	Populační farmakokineticko-farmakodynamická analýza imipenemu.....	38
5.	Výsledky.....	40
5.1.	Farmakokinetika a farmakodynamika imipenemu při empirické léčbě nozokomiální pneumonie u kriticky nemocných pacientů.....	40
5.2.	Populační farmakokinetika a farmakodynamika imipenemu.....	48
5.2.1.	Populační farmakokinetický model imipenemu u kriticky nemocných.....	48
5.2.2.	Populační farmakokineticko-farmakodynamická analýza imipenemu.....	50
6.	Diskuze.....	64
7.	Závěr.....	72
8.	Seznam obrázků, tabulek a grafů.....	74
8.1.	Seznam obrázků.....	74
8.2.	Seznam tabulek.....	74
8.3.	Seznam grafů.....	74
9.	Použitá literatura.....	75
10.	Seznam publikovaných prací.....	90
10.1.	Práce související s disertační prací.....	90
10.1.1.	Původní vědecké práce uveřejněné v časopisech s IF.....	90
10.1.2.	Přehledné vědecké práce uveřejněné v recenzovaných časopisech bez IF....	90
10.1.3.	Publikovaná abstrakta.....	90
10.1.4.	Přednášky/postery přednesené na veřejném odborném fóru.....	90
10.2.	Ostatní publikace.....	92
10.2.1.	Původní vědecké práce uveřejněné v recenzovaných časopisech bez IF.....	92
10.2.2.	Přehledné vědecké práce uveřejněné v recenzovaných časopisech bez IF....	92
10.2.3.	Publikovaná abstrakta v časopisech s IF.....	92
11.	Souhrn.....	93
12.	Summary.....	95

1. Seznam použitých zkratk

$\% fT_{>4 \times MIC}$	% dávkovacího intervalu, po které koncentrace volné frakce léčiva převyšují 4násobek hodnoty MIC	GFR	rychlost glomerulární filtrace
$\% fT_{>MIC}$	% dávkovacího intervalu, po které koncentrace volné frakce léčiva převyšují hodnotu MIC	HAP	nozokomiální pneumonie
χ^2	chí-kvadrát test	HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie
AIC	Akaike information criterion	i.m.	intramuskulární
AKI	akutní poškození ledvin	i.v.	intravenózní
APACHE II skóre	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score	JIP	jednotka intenzivní péče
ARC	zvýšená renální clearance	KARIM	Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny
AUC	plocha pod křivkou koncentrace v závislosti na čase	k_{cp}	konstanta rychlosti přesunu látky z centrálního do periferního kompartmentu
BIC	Bayesian information criterion	KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
BMI	index tělesné hmotnosti	k_{el}	eliminační konstanta
BSA	povrch těla	k_{pc}	konstanta rychlosti přesunu látky z periferního do centrálního kompartmentu
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	LC	kapalinová chromatografie
CFR	cumulative fraction of response	MCS	Monte Carlo simulace
CI	kontinuální infuze	MIC	minimální inhibiční koncentrace
CL_{Cr}	clearance kreatininu	MOPS	pufr 3-(N-morpholino)propansulfonové kyseliny
CL_{imp}	celková clearance imipenemu	MRSA	meticilin-rezistentní kmeny <i>Staphylococcus aureus</i>
C_{max}	maximální koncentrace	MS	hmotnostní spektrometrie
C_{min}	minimální koncentrace	NPAG	neparametrická adaptivní síť
CYP	cytochrom P 450	npde	distribuční funkce normalizovaných chyb
DHP-1	dihydropeptidáza 1	PBP	proteiny vázající penicilin
EMA	Evropská léková agentura	P-gp	P-glykoprotein
EUCAST	Evropská komise pro testování antimikrobiální citlivosti	PK/PD	farmakokineticko-farmakodynamický
F_i	% počet izolátů dané hodnoty MIC	PTA	probability of target attainment
$fT_{>MIC}$	doba, po kterou koncentrace volné frakce léčiva převyšují MIC		

PTA _i	hodnota PTA pro danou MIC	UPLC	ultraúčinná kapalinová chromatografie
SIRS	syndrom systémové zánětlivé odpovědi	UV	ultrafialový
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment	V _d	distribuční objem
t _{1/2}	biologický poločas eliminace	V _c	distribuční objem centrálního kompartmentu
TDM	terapeutické monitorování léčiv	VFN	Všeobecná fakultní nemocnice
TIPS	transjugulární intrahepatální portosystémová spojka		

2. Úvod

Antibiotika, či přesněji antimikrobiální přípravky, představují velmi významnou a hojně užívanou skupinu léčiv, která je určena k profylaxi a léčbě bakteriálních infekcí. Zavedení prvního sulfonamidu a následně penicilinu do klinické praxe odstartovalo ve 40. letech minulého století antibiotickou éru a je právem považováno za zásadní milník moderní medicíny. Antimikrobiální přípravky zachránily a stále zachraňují miliony životů a podstatně přispívají ke kontrole infekčních nemocí, které byly hlavní příčinou morbidit a mortality po většinu lidské existence [1].

I přes významné pokroky, které lékařská věda v posledních desetiletích udělala, představují bakteriální infekce stále závažný medicínský problém. Ještě před masivním rozšířením penicilinu se začaly objevovat informace o tom, že bakterie dokážou antimikrobiální látky inaktivovat. Infekce vyvolané multi-rezistentními kmeny bakterií mají vysokou mortalitu a jejich incidence není zdaleka zanedbatelná. Také ekonomický dopad bakteriální rezistence je naprosto zásadní [1].

Současně se zhoršující se situací v oblasti bakteriální rezistence, což samo o sobě znesnadňuje volbu optimální antibiotické léčby, se také mění struktura populace, která je konzumentem zdravotní péče. Přibývá pacientů s chronickými chorobami, populace stárne, pacienti v kritickém stavu přežívají řadu dní i týdnů, během kterých může docházet k rychlým a významným změnám funkcí orgánů zásadně ovlivňujících kinetiku léčiv. Stále častěji proto v klinické praxi narážíme na skutečnost, že koncept „stejná dávka pro všechny“, který snad mohl za určitých okolností fungovat v počátcích antibiotické éry, v současnosti již nemůžeme považovat za optimální [2].

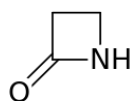
Abychom co nejdéle zachovali účinnost antimikrobiálních látek, je nutné se mimo dodržování principů antibiotické politiky začít soustředit také na možnosti optimalizace jejich dávkování.

Předkládaná disertační práce si kladla za cíl popsat farmakokinetiku a farmakodynamiku impenemu u kriticky nemocných pacientů s nozokomiální pneumonií při podávání různých dávkovacích režimů antibiotika, a to v kontextu aktuální epidemiologické situace. Práce ukazuje, jak by mohly být tyto poznatky využity k individualizaci a optimalizaci léčby. Uvedená metodika by mohla být použita i u dalších zástupců beta-laktamů, respektive při studiu jiných specifických populací pacientů, a roto je jim v teoretické části práce věnováno více pozornosti.

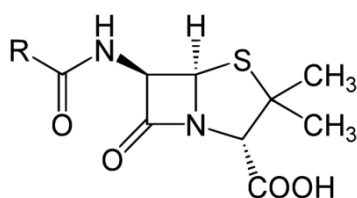
2.1. Beta-laktamová antibiotika

Beta-laktamy jsou nejčastěji užívanou skupinou antibiotik. Svou popularitu si získaly vysokou účinností při nízké frekvenci nežádoucích účinků. Mimo příznivý bezpečnostní profil jsou dalšími společnými rysy těchto látek přítomnost beta-laktamového kruhu v molekule (viz obrázek 2-A), shodný mechanismus účinku, baktericidní působení na množící se bakterie, minimální postantibiotický efekt (s výjimkou karbapenemů) a nízký potenciál lékových interakcí [3]. Z pohledu vztahu mezi jejich farmakokinetikou a farmakodynamikou je řadíme mezi antibiotika s účinkem závislým na čase [4].

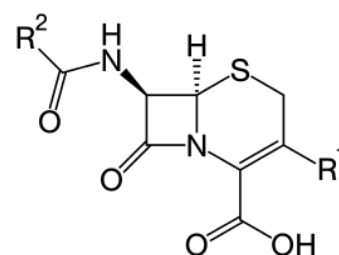
Obrázek 2-A. Chemická struktura beta-laktamů [5–9]



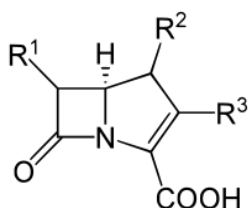
beta-laktamový kruh



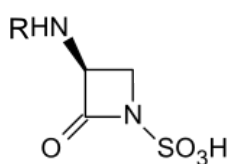
struktura penicilinů



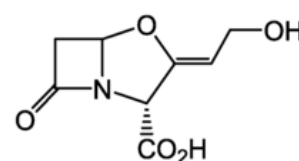
struktura cefalosporinů



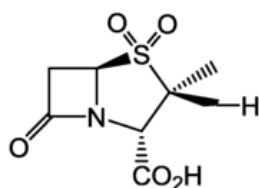
struktura karbapenemů



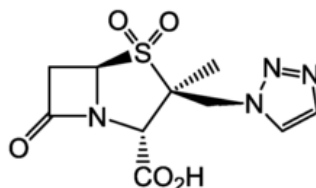
struktura monobaktamů



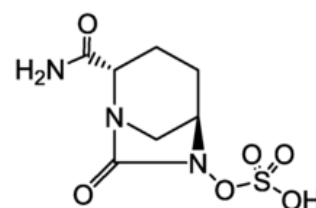
kyselina klavulanová



sulbaktam



tazobaktam



avibaktam

2.1.1. Přehled používaných beta-laktamů

Beta-laktamová antibiotika zahrnují peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy a monobaktamy. Někteří autoři mezi ně řadí i inhibitory beta-laktamáz [3]. V následující tabulce je uveden přehled základních skupin beta-laktamů a jednotlivých aktuálně používaných zástupců.

Tabulka 2-A. Přehled používaných beta-laktamů

peniciliny	základní	fenoxymethylpenicilin, benzathin-fenoxymethylpenicilin, benzylpenicilin, prokain-benzylpenicilin, benzathin-benzylpenicilin	
	širokospektré	aminopeniciliny ampicilin, amoxicilin	
	protipseudomonádové	karboxypeniciliny	-
		acylureidopeniciliny	piperacilin
	protistafylokokové	oxacilin	
cefalosporiny	I. generace	cefazolin, cefadroxil	
	II. generace	cefuroxim, cefprozil	
	III. generace	cefotaxim, ceftriaxon, cefixim, cefpodoxim	
	protipseudomonádové	ceftazidim, cefoperazon	
	IV. generace	cefepim	
	V. generace	ceftarolin, ceftolozan	
karbapenemy	s omezenou účinností na G- nefermentující tyčky	ertapenem	
	účinné na G- nefermentující tyčky	imipenem, meropenem	
monobaktamy		-	
inhibitory beta-laktamázy	s omezenou antimikrobiální aktivitou	sulbaktam, tazobaktam	
	bez vlastní antimikrobiální aktivity	kyselina klavulanová	

2.1.2. Antibakteriální spektrum beta-laktamů

U jednotlivých skupin beta-laktamů se antibakteriální spektrum liší [10, 11]. Relativně úzkým spektrem se vyznačují základní peniciliny, u aminopenicilinů je rozšířeno o některé další gramnegativní bakterie, piperacilin (v kombinaci s tazobaktamem) je účinný i proti *Pseudomonas aeruginosa*. Oxacilin je jediným u nás registrovaným zástupcem protistafylokokových penicilinů, vykazuje však účinnost i vůči streptokokům.

Cefalosporiny se řadí do pěti generací podle spektra účinku (ačkoli toto členění odráží i historický vývoj jednotlivých zástupců). Cefalosporiny I. generace se vyznačují úzkým spektrem zahrnujícím převážně grampozitivní bakterie. Cefalosporiny II. generace působí i na některé gramnegativní bakterie. Cefalosporiny III. generace jsou velmi účinné vůči gramnegativním bakteriím, některé působí i na *P. aeruginosa*. Antibakteriální spektrum cefalosporinů IV. generace je velmi široké, působí na gramnegativní bakterie včetně *P. aeruginosa* a ve srovnání se III. generací mají lepší účinnost na grampozitivní bakterie. Zástupci V. generace jsou širokospektrá antibiotika jako jediná z beta-laktamů účinná i na meticilin-rezistentní kmeny *Staphylococcus aureus*.

Karbapenemy jsou pro své výjimečně široké spektrum velmi cenné při terapii nozokomiálních infekcí včetně sepsí. Ertapenem z této skupiny vybočuje; má omezenou účinnost na gramnegativní nefermentující tyčky a je vhodný spíše k léčbě komunitních infekcí. Stejně jako ostatní beta-laktamy nejsou karbapenemy účinné na meticilin-rezistentní kmeny *Staphylococcus aureus*, na mykobakterie, mykoplazmata ani na ureaplazmata. V současnosti není v České republice žádný monobaktam k dispozici.

2.1.3. Mechanismus účinku

Cílem beta-laktamových antibiotik jsou specifické proteiny s enzymatickou funkcí nazývané proteiny vázající penicilin (penicillin-binding proteins, PBP), které umožňují syntézu a propojení vláken peptidoglykanu do trojrozměrné sítě a tím tvorbu buněčné stěny. Beta-laktamová antibiotika jsou falešnými substráty pro tyto enzymy a ireverzibilně je blokují, což následně vyvolá lýzu bakterií. Některé typy PBP se podílejí na udržování tvaru bakterií či na tvorbě septa při dělení; jejich inhibicí může dojít k opožděné lýze [12].

2.1.4. Rezistence k beta-laktamovým antibiotikům

Rezistence k beta-laktamům může být vyvolána snížením afinity antibiotika k cílové struktuře, u gramnegativních bakterií navíc snížením permeability vnější membrány nebo efluxem antibiotika z periplazmatického prostoru, kde jsou PBP lokalizovány.

Zdaleka nejčastějším a nejvýznamnějším mechanismem rezistence je však typ enzymatický, kdy dochází k produkci tzv. beta-laktamázy, které inaktivují beta-laktamy. Podávání beta-laktamových antibiotik současně s inhibitory beta-laktamázy může tento problém za určitých okolností řešit. Beta-laktamázy mají mnohem vyšší afinitu k inhibitorům než k samotným beta-laktamovým antibiotikům, proto setkají-li se, dochází po vazbě beta-laktamázy na inhibitor k ireverzibilní inaktivaci enzymu, což umožní antibiotiku působit [12].

V současnosti máme v České republice k dispozici tyto inhibitory beta-laktamázy: kyselinu klavulanovou, sulbaktam a tazobaktam. Klavulanová kyselina se kombinuje s amoxicilinem, sama má nulovou antibiotickou aktivitu. U ostatních dvou inhibitorů byla popsána vlastní (omezená) antimikrobiální aktivita, používají se ale také pouze v kombinaci s beta-laktamovými antibiotiky, a to s ampicilem a cefoperazonem v případě sulbaktamu a s piperacilem a ceftolozanem v případě tazobaktamu [3, 11, 13].

Kombinovaný přípravek ceftazidimu s avibaktamem (což je non-beta-laktamový inhibitor beta-laktamázy bez vlastní antimikrobiální aktivity, který však obnovuje účinnost u producentů širokospektrých beta-laktamázy) u nás zatím není dostupný [11, 13].

2.1.5. Nežádoucí účinky

Mezi nejčastější nežádoucí účinky beta-laktamů patří hypersenzitivní reakce, které se vyskytují u 0,5 – 10 % pacientů. Projevy mohou být od nezávažné kopřivky přes vaskulitidy, sérovou nemoc, Stevens-Johnsonův syndrom až po anafylaktickou reakci [12]. Podávání širokospektrých beta-laktamů může vyvolat následkem dysmikrobie průjmy, popř. až pseudomembranózní kolitidu, a/nebo vaginální superinfekce [10].

Při podávání aminopenicilinů byl u pacientů s infekční mononukleózou popsán rozvoj morbiliformního exantému, a to až u 70 % dospělých a prakticky u všech dětí; nejde však o alergickou reakci [14]. Při uvolnění endotoxinu při lýze spirochet se může objevit Jarisch-Herxheimerova reakce, mezi jejíž projevy patří horečka, třesavka, myalgie, tachykardie, vasodilatace v kůži a vyrážka [15]. Při aplikaci depotních penicilinů může dojít k toxicko-embolickým reakcím, pronikne-li látka intravenózně (Hoigného syndrom jako projev toxicity prokainu), resp. intraarteriálně (Nicolauův syndrom) [16, 17].

Mezi vzácné nežádoucí účinky, které jsou patrně projevem toxicity, patří elevace transamináz nebo cholestatický ikterus, intersticiální nefritida, neurotoxicita (projevující se od somnolence a zmatenosti až po křeče a kóma), útlum krvetvorby či ovlivnění hemostázy.

2.2. Farmakokinetika beta-laktamů

Tak jako se jednotlivé skupiny beta-laktamů liší antimikrobiálním spektrem, liší se i jednotlivé látky svými farmakokinetickými vlastnostmi. Tyto odlišnosti je potřeba zohlednit při volbě antibiotika pro danou klinickou diagnózu.

2.2.1. Peniciliny

Fenoxymethylpenicilin je acidorezistentní a poměrně dobře a rychle se vstřebává z gastrointestinálního traktu. Na bílkoviny plazmy se váže z 80 %, jeho biologický poločas eliminace ($t_{1/2}$) je 30 – 60 minut. Podléhá metabolismu v játrech (asi z 30 %), vylučuje se ledvinami zčásti v nezměněné formě, malé množství se vylučuje žlučí [3]. Benzathin-fenoxymethylpenicilin je určen k perorálnímu podávání, umožňuje pozvolnější vstřebávání fenoxymethylpenicilinu a tím prodloužení dávkovacího intervalu.

Benzylpenicilin je v kyselém prostředí žaludku velmi rychle inaktivován a po perorálním podání se vstřebá méně než 30 % podané dávky, podává se proto parenterálně. Distribuce i eliminace je podobná jako u fenoxymethylpenicilinu, vazebnost na bílkoviny je asi 60 % [10].

Prokain-benzylpenicilin je určen k intramuskulární (i.m.) aplikaci. Po podání vytváří depo, ze kterého se hydrolýzou uvolňuje benzylpenicilin, který dosahuje maximálních koncentrací v plazmě 1 – 4 hodiny po aplikaci, účinné hladiny přetrvávají až 24 hodin, jsou však nižší, než po podání ekvivalentní dávky benzylpenicilinu. Po i.m. podání benzathin-benzylpenicilinu je maximálních plazmatických koncentrací benzylpenicilinu dosaženo asi za 24 hodin, účinné hladiny přetrvávají až 3 týdny [3, 10].

Ampicilin je acidostabilní, ale hůře se vstřebává z gastrointestinálního traktu (biologická dostupnost je ≤ 60 % a dále se snižuje při současném užití s jídlem), proto tato cesta podání postupně ztratila na významu a v současnosti již perorální přípravky se samotným ampicilem nejsou u nás dostupné. Po i.m. podání dosahuje ampicilin maximálních koncentrací v plazmě za 30 – 60 minut. Jeho vazba na bílkoviny plazmy je nevýznamná (asi 20 %). Podléhá jaternímu metabolismu a enterohepatálnímu oběhu a jeho koncentrace ve žluči jsou v porovnání s ostatními peniciliny relativně nejvyšší (žlučí se vyloučí asi z 20 %). Hlavní cestou eliminace ampicilinu je renální exkrece, biologický poločas eliminace se uvádí 1 – 1,5 hodiny [10, 18, 19].

Sultamicilin je prodrug ampicilinu a sulbaktamu (obě látky spojeny v molekule sulbaktamu spojeny esterovou vazbou), který umožňuje jejich perorální podávání.

Sultamicilin se dobře vstřebává a rychle hydrolyzuje za vzniku ampicilinu a sulbaktamu, jejichž biologická dostupnost se tak zvyšuje až na 90 %. Farmakokinetika sulbaktamu je podobná té u ampicilinu [20].

Amoxicilin je acidorezistentní, po perorálním podání se velmi dobře vstřebává. Distribuce a eliminace jsou podobné jako u ampicilinu. Farmakokinetické parametry kyseliny klavulanové a amoxicilinu jsou srovnatelné [21, 22].

V současnosti jsou v České republice registrovány pouze přípravky s oxacilinem určené k intravenózní (i.v.) aplikaci. Oxacilin vykazuje z penicilinů nejvyšší vazebnost na bílkoviny plazmy, a to až 95 %. U kriticky nemocných je vazebnost snížena průměrně na 65 %. Hlavní cestou eliminace oxacilinu je renální exkrece, žlučí se vylučuje asi z 10 %. Biologický poločas eliminace oxacilinu se udává v rozmezí 30 – 60 minut [10, 23].

Piperacilin se z gastrointestinálního traktu nevstřebává, na bílkoviny plazmy se váže asi z 20 % a stejně jako ostatní peniciliny se vylučuje primárně glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Metabolizuje se nevýznamně, ve žluči dosahují jeho koncentrace asi 10 % hodnot plazmatických. Eliminace piperacilinu je nelineární a satureovatelná, biologický poločas eliminace je 1 – 2 hodiny [3, 10, 24].

2.2.2. Cefalosporiny

Cefadroxil a cefprozil se z gastrointestinálního traktu téměř úplně vstřebávají. Biologická dostupnost esterifikovaných cefalosporinů (cefuroximu a cefpodoximu) je nižší a zvyšuje se při současném užití s jídlem, a to až na 50 – 60 %. U cefiximu podaného perorálně se udává biologická dostupnost okolo 40 – 50 % a současné užití jídla ji neovlivňuje. Maximálních hladin v plazmě dosahují perorálně podávané cefalosporiny v průměru za dvě hodiny po užití [10].

Vazebnost cefalosporinů na bílkoviny plazmy se pohybuje od 10 % u ceftazidimu po 85 – 95 % u cefazolinu, ceftriaxonu a cefoperazonu. Cefalosporiny se podobně jako peniciliny distribuují v intersticiálním prostoru a tělních tekutinách a pronikají přes placentu, secernují se v malém množství do mateřského mléka [10] - mimo možnost ovlivnění mikroflóry však nejsou známy jiné nežádoucí účinky či rizika pro novorozence a kojence [25]. Dobrý průnik přes hematoencefalickou bariéru mají ceftriaxon a cefotaxim, tyto látky dosahují terapeutických koncentrací v mozkomíšním moku i v případě intaktních mening [10].

Cefotaxim, ceftriaxon a cefoperazon se metabolizují v játrech; jaterní metabolismus a následné vyloučení žlučí jsou u cefoperazonu dokonce hlavní cestou eliminace. Relativně

vysokých koncentrací dosahují ve žluči také cefazolin, cefpodoxim a cefepim, nicméně biliární cestou se prakticky nevylučují. U cefiximu nebyl popsán jaterní metabolismus, přesto by non-renální eliminace měla být zodpovědná až za 60 % celkové clearance.

S výjimkou cefoperazonu jsou cefalosporiny vylučovány především (respektive výhradně) ledvinami glomerulární filtrací a tubulární sekrecí; u ceftazidimu, ceftriaxonu, cefoperazonu a ceftarolinu je podíl tubulární sekrece zanedbatelný [10, 26–30].

2.2.3. Karbapenemy

Karbapenemy se nevstřebávají z gastrointestinálního traktu, a proto musí být podávány parenterálně. V Evropě jsou všechny dostupné přípravky registrovány pouze pro i.v. podání [10]. V USA jsou k dispozici i přípravky imipenemu/cilastatinu a ertapenemu s přidavkem lokálního anestetika lidokainu v 1% koncentraci určené k i.m. aplikaci [31, 32]. Plazmatické koncentrace, kterých karbapenemy dosahují po podání, jsou závislé jak na samotné dávce antibiotika (viz tabulku 2-B), tak na délce infuze [33–35].

Vazba na plazmatické proteiny je u jednotlivých zástupců této skupiny antibiotik různá. Nejméně se na proteiny plazmy váže meropenem, přibližně z 2 %, u imipenemu je to 20 % a vazba ertapenemu je zdaleka nejvýraznější, udává se přes 90 %. Proto je také $t_{1/2}$ ertapenemu několikanásobně delší než u ostatních karbapenemů a umožňuje jeho podávání v jedné denní dávce [36].

Imipenem dobře proniká do různých tělních kompartmentů [36]. Jak imipenem, tak cilastatin také prostupují placentou, poměr mezi jejich plazmatickými koncentracemi u plodu a u těhotné ženy je asi 0,3. Malé množství antibiotika i cilastatinu proniká do mléka, ovšem účinky na kojence, existují-li vůbec, nejsou známy [37].

Také u meropenemu můžeme pozorovat dobrý průnik do různých tkání a distribuci v intersticiální tekutině. Vzhledem k malé molekulové hmotnosti a dobrému průniku do tkání urogenitálního traktu lze očekávat i prostup placentou [33, 38]. Není dostatek dat o jeho průniku do mateřského mléka; přestup lze očekávat, ovšem rizika pro novorozence a kojence prokázána nebyla [25].

Ertapenem dobře proniká do intersticiální tekutiny, do plic, do tkání nitrobřišních orgánů a orgánů urogenitálního traktu [36]. Prostup placentou lze očekávat, ale humánní data nejsou k dispozici. Ertapenem se v malé míře secernuje do mateřského mléka, potenciální rizika pro kojence spočívají pouze v modifikaci střevní mikroflóry [25].

Karbapenemy jsou metabolizovány renální dihydropeptidázou 1 (DHP-1) přítomnou v kartáčovém lemu buněk proximálního tubulu ledvin, která hydrolýzou otevírá

beta-laktamový kruh, čímž antibiotikum ztrácí svou antibakteriální aktivitu [39]. Zásadního významu tato reakce nabývá především u imipenemu, který musí být podáván v kombinaci s inhibítorem DHP-1 cilastatinem (v poměru 1:1) zabraňujícím degradaci imipenemu na inaktivní a potenciálně nefrotoxický metabolit. Samotný cilastatin nemá žádný antimikrobiální účinek a neovlivňuje antibakteriální vlastnosti imipenemu. Ostatní karbapenemy jsou výrazně odolnější vůči působení DHP-1 a nemusí být podávány s inhibitory tohoto enzymu [40].

Karbapenemy se vylučují především renální cestou (viz tabulku 2-B). Ertapenem mírně vybočuje z této skupiny. Asi 10 % podané dávky se vyloučí stolicí, přibližně 80 % močí jako původní látka a neúčinný metabolit v poměru přibližně 1:1, močí se tedy v nezměněné formě vyloučí asi 40 % podané dávky ertapenemu. U ostatních karbapenemů je eliminace žlučí zanedbatelná, podíl nezměněného antibiotika vyloučeného močí dosahuje až 70 %, zbytek připadá na inaktivní metabolity.

U ertapenemu je $t_{1/2}$ významně delší než u ostatních antibiotik této skupiny, a sice asi 3,8 hodiny (u dětí ve věku 3 měsíce až 12 let byl pozorován $t_{1/2}$ 2,5 hodiny), přičemž kumulace antibiotika při běžném dávkování prokázána nebyla. U ostatních u nás registrovaných karbapenemů je $t_{1/2}$ 1 hodina [35, 41].

Tabulka 2-B. Farmakokinetické parametry karbapenemů po jednorázovém podání 30minutovou infuzí

zástupce	dávka	C_{max} (mg/l)	$t_{1/2}$ (h)	V_d (l/kg)	vazba na proteiny (%)	exkrece močí (nezměněná forma) (%)
imipenem	0,5 g	30 – 35	1	0,23 – 0,31	20	≈ 90 (60 – 70)
	1 g	52 – 70				
meropenem	0,5 g	23 – 26	1	0,23 – 0,35	2	85 – 90 (70)
	1 g	49 – 60				
ertapenem	1 g	145 – 175	3,8	0,11	92 – 95	80 (40)

C_{max} – maximální koncentrace v plazmě; $t_{1/2}$ – biologický poločas eliminace; V_d - distribuční objem

2.2.3.1. Farmakokinetické interakce karbapenemů

Karbapenemy mohou snižovat hladinu valproátu (dokonce až o více než 90 %) a potencovat tak vznik křečí. Při této interakci se uplatňuje snížená absorpce valproátu, zvýšení jeho distribučního objemu kumulací v erythrocytech a narušení enterohepatálního

oběhu antiepileptika. Současné užívání valproátu a karbapenemů se proto nedoporučuje [42, 43].

Podobně jako u ostatních beta-laktamů bylo pozorováno zvýšení plazmatických hladin a prodloužení biologického poločasu eliminace karbapenemů po podání probenecidu, který kompeticí o transportní systém pro organické kyseliny v renálních tubulech inhibuje tubulární sekreci a tím renální exkreci těchto antibiotik [44]. Na našem trhu však v současné době není dostupný žádný přípravek s probenecidem [11].

Další interakce, jejichž přesný mechanismus však není znám, by mohly existovat mezi imipenemem/cilastatinem a haloperidolem. Byly popsány případy pacientů užívajících imipenem s cilastatinem, u kterých došlo k výrazné hypotenzii po i.v. podání haloperidolu [45]; intravenózní způsob podávání haloperidolu je však v rozporu s aktuální registrační dokumentací přípravku [11].

Dále bylo popsáno několik případů vzniku epileptických paroxysmů u pacientů užívajících teofylin po podání imipenemu/cilastatinu. Vzhledem ke známému epileptogennímu potenciálu jak tohoto kombinovaného antibiotického přípravku, tak teofylinu, jde patrně o farmakodynamickou interakci [46].

Karbapenemy nejsou substráty, inhibitory, ani induktory enzymů rodiny cytochromu P 450 (CYP), a proto se interakce s léky metabolizovanými touto skupinou enzymů nepředpokládají. Interakce na transportním systému P-glykoproteinu (P-gp) také nebyly prokázány. Stejně tak nejsou známy významné interakce karbapenemů s léky, které se výrazně váží na plazmatické proteiny [10].

2.2.4. Monobaktamy

Aztreonam se téměř nevstřebává z gastrointestinálního traktu. Při systémové léčbě se podává i.m. injekcí nebo krátkou infuzí [10]. V České republice jsou registrovány pouze přípravky určené k inhalaci, nejsou však aktuálně dostupné. Po inhalačním podání se patrně většina dávky postupně vyloučí expektorací sputa, malé množství antibiotika se vstřebává do systémové cirkulace a vylučuje se pak ledvinami glomerulární filtrací a tubulární sekrecí (asi 10 % z dávky podané inhalací se vylučuje v nezměněné formě močí) [47]. Vazebnost aztreonamu na bílkoviny plazmy je okolo 50 %, u pacientů s cystickou fibrózou je nižší (asi 40 %). Biologický poločas eliminace aztreonamu je asi 2 hodiny [48].

2.3. Specifika farmakokinetiky beta-laktamů u vybraných skupin pacientů

2.3.1. Farmakokinetika beta-laktamů u dětí

Při klinickém hodnocení léčiv bývají dětští pacienti obvykle vyloučeni z účasti ve studiích a k registraci přípravku pro pediatrickou populaci se využívá extrapolace dat získaných ze studií s dospělými [49]. Proces dozrávání orgánů, které se zásadně podílejí na kinetice léčiv, je u novorozenců a kojenců velmi dynamický a teoretické předpoklady odvozené z vývojové fyziologie se tak nemusí v klinické praxi vždy potvrdit.

Sekrece kyseliny chlorovodíkové je u novorozenců a kojenců snížena a pozvolna se zvyšuje během prvních dvou let života. Také motilita gastrointestinálního traktu je v prvním půlroce života nižší [50]. U malých dětí bychom tak očekávali lepší vstřebávání léčiv, pouze u některých látek se to však klinicky uplatňuje. Vstřebávání perorálně podaného ampicilinu, který je acidolabilní, je u novorozenců a kojenců vyšší než u starších dětí a dospělých; současné pití mléka neovlivňuje jeho farmakokinetiku [51].

Vzhledem k většímu objemu celkové tělesné vody v poměru k hmotnosti by měl být u novorozenců a kojenců distribuční objem hydrofilních látek včetně beta-laktamů zvýšen. U novorozenců byla oproti populaci starších dětí pozorována nižší vazebnost na bílkoviny plazmy a větší distribuční objem ampicilinu. Navíc některé látky jako např. bilirubin mohou kompeticí o vazebná místa albuminu ampicilin vytěsnit, čímž zvyšují koncentrace jeho volné frakce [52]. U cefotaximu byl také pozorován větší distribuční objem u novorozenců, u kojenců byly už hodnoty srovnatelné s těmi pozorovanými u dospělých [51, 53].

Nejvýraznější rozdíly farmakokinetiky oproti populaci starších dětí a dospělých se týkají eliminace. I když se aktivita enzymů podílejících se na biotransformaci léčiv během života mění (a k nejvýraznějším změnám dochází právě v časném postnatálním období) [54], specifika metabolismu se vzhledem k primárně renální eliminaci beta-laktamů v klinické praxi neuplatňují.

Vliv nezralosti renálních funkcí je naopak zásadní. Rychlost glomerulární filtrace (GFR) je po narození nízká. Během prvních týdnů života se rychle zvyšuje, hodnotu u dospělého však dosahuje až okolo druhého roku života. V prenatalním období dochází k výrazné proliferaci nefronů mezi 32. a 36. gestačním týdnem, proto jsou hodnoty GFR u předčasně narozených dětí nižší a navíc u nich dochází k pozvolnějšímu zvyšování GFR v časném postnatálním období. Literatura nicméně uvádí, že hodnoty GFR lépe korelují

s postmenstruačním věkem dětí (součet gestačního a postnatálního věku) než s věkem postnatálním [49].

Také tubulární sekrece je nižší u novorozenců a kojenců, dosahuje však hodnot srovnatelných s těmi pozorovanými u dospělých už okolo šestého měsíce věku [55]. Ukázalo se například, že clearance imipenemu může být relativně vysoká při dostatečné tubulární sekreci i u dětí, které mají nízkou GFR [56]. Vzhledem k primárně renální eliminaci beta-laktamů jsou tato specifika exkrece zcela zásadní pro volbu optimálního dávkování antibiotik u této populace pacientů.

V tabulce 2-C jsou uvedena doporučená dávkování některých beta-laktamových antibiotik pro děti mladší jednoho měsíce věku; tato doporučení vychází z farmakokinetických studií speciálně zaměřených na tuto populaci pacientů [49].

Tabulka 2-C. Doporučená dávkování beta-laktamových antibiotik u novorozenců (upraveno podle [49])

antibiotikum	postmenstruační věk (týdny)	gestační věk (týdny)	postnatální věk (dny)	dávka (mg/kg)	dávkovací interval (h)
ampicilin		≤ 34	≤ 7	50	12
			8-28	75	12
		> 35	< 28	50	8
piperacilin/ tazobaktam		< 30		100	8
		30 – 35		80	6
		> 35		80	4
cefotaxim	≤ 29		≤ 28	50	12
			> 28		8
	30 – 36		≤ 14		12
			> 14		8
	37 – 44		≤ 7		12
			> 7		8
meropenem		< 32	< 14	20	12
			≤ 14	20	8
		≤ 32	< 14	20	8
			≤ 14	30	8

postmenstruační věk dětí je součtem gestačního a postnatálního věku

2.3.2. Farmakokinetika beta-laktamů u starších pacientů

Procesy doprovázejícími stárnutí organismu je ze všech fází farmakokinetiky absorpce ovlivněna nejméně. Fyziologické snížení sekrece kyseliny chlorovodíkové, mnohdy potencionované současným užíváním inhibitorů protonové pumpy či antacid, může ovlivnit rozpustnost a chemickou stabilitu některých perorálně podávaných beta-laktamů [57, 58]. Zpomalené vyprazdňování žaludku, zpomalená peristaltika, snížené prokrvení střeva i redukce jeho plochy mohou vést ke snížení biologické dostupnosti amoxicilinu a klavulanové kyseliny, jsou-li podávány po jídle [59].

Proces stárnutí je doprovázen změnami tělesné konstituce, což se může projevit snížením distribučního objemu hydrofilních látek. Mnohem výrazněji však distribuční objem léčiv ovlivňují případné komorbidity pacienta, které vedou k hypoalbuminémii. Ta může navíc zvyšovat koncentrace volných frakcí některých penicilinů, ceftriaxonu a ertapenemu [60].

Metabolismus léčiv u starších pacientů ovlivňují především ostatní současně užívaná léčiva. Vliv samotného stárnutí na biotransformaci léčiv je poměrně malý. Snížená jaterní clearance endo- a exogenních substancí souvisí především se sníženým prokrvením jater a redukcí velikosti parenchymu, i když byla pozorována i snížená aktivita CYP 2D6 u starších jedinců oproti mladší populaci. Vzhledem k primárně renální eliminaci beta-laktamů nemají tyto změny klinický význam [61].

V porovnání s ostatními fázemi farmakokinetiky se exkrece zdaleka nejvíce mění s narůstajícím věkem. Velikost ledvin, GFR i průtok krve ledvinami jsou u pacientů starších 80 let asi o třetinu nižší oproti mladým dospělým, a to především vlivem komorbidit. Pokles renálních funkcí bývá doprovázen proporcionálním snížením exkrece hydrofilních léčiv včetně beta-laktamů. U starších pacientů však odhad renálních funkcí podle sérového kreatininu nemusí být přesný; typicky bývá nadhodnocen [60, 62]. Tubulární sekrece může být také ovlivněna současně užívanými léčivy, která o tento transport kompetují. Tak by mohlo u některých pacientů dojít ke kumulaci beta-laktamů, jsou-li podávány současně s metotrexátem, kyselinou acetylsalicylovou nebo indometacinem [61].

Samotný proces stárnutí má minimální vliv na farmakokinetiku beta-laktamů. Při volbě dávkovacího režimu je třeba u geriatrických pacientů brát v úvahu nejen klinický stav pacienta, ale také jeho komoridity, potenciální lékové interakce a především aktuální renální funkce [63–66].

2.3.3. Farmakokinetika beta-laktamů u obézních pacientů

Nejvýraznější změny farmakokinetiky antibiotik u obézních pacientů se týkají fáze distribuce a exkrece. Absorpce prakticky není ovlivněna, i když u některých pacientů může být zpomalení vyprazdňování žaludku [67]. Distribuční objem beta-laktamů může být zvětšen; ne vždy je však toto zvětšení proporcionální k celkové tělesné hmotnosti či hodnotám indexu tělesné hmotnosti (body mass index, BMI) [68, 69]. Změny distribučního objemu bychom měli brát v úvahu především při volbě nasycovací dávky.

U obézních byly pozorovány změny aktivity některých jaterních enzymů. Klinický význam tohoto zjištění patrně bude podřadný v porovnání s možným ovlivněním metabolismu léčiv některými patologickými stavy (např. steatózou, steatohepatitidou či cirhózou) [67, 70]. Vzhledem k primárně renální eliminaci beta-laktamů mají tyto změny patrně minimální klinický dopad.

Renální clearance beta-laktamů může být u obézních pacientů zvýšena díky zvětšení plochy glomerulů a zvýšenému průtoku krve ledvinami vlivem obezity, nebo naopak snížena vlivem diabetické či jiné nefropatie [71]. Eliminace beta-laktamů bude proto spíše než změnami souvisejícími se samotnou obezitou ovlivněna případnými komorbiditami pacienta [72].

Farmakokinetické studie s beta-laktamy u obézních poskytují poměrně malé množství dat, nicméně jeví se, že standardní dávkování, resp. vyšší hodnoty z doporučeného rozmezí dávkování, by mohly být pro většinu pacientů dostatečné. Vyšší než doporučené dávkování bychom měli zvážit v případě závažných infekcí, méně citlivých patogenů a u pacientů, kteří mají zvýšenou renální clearance [69].

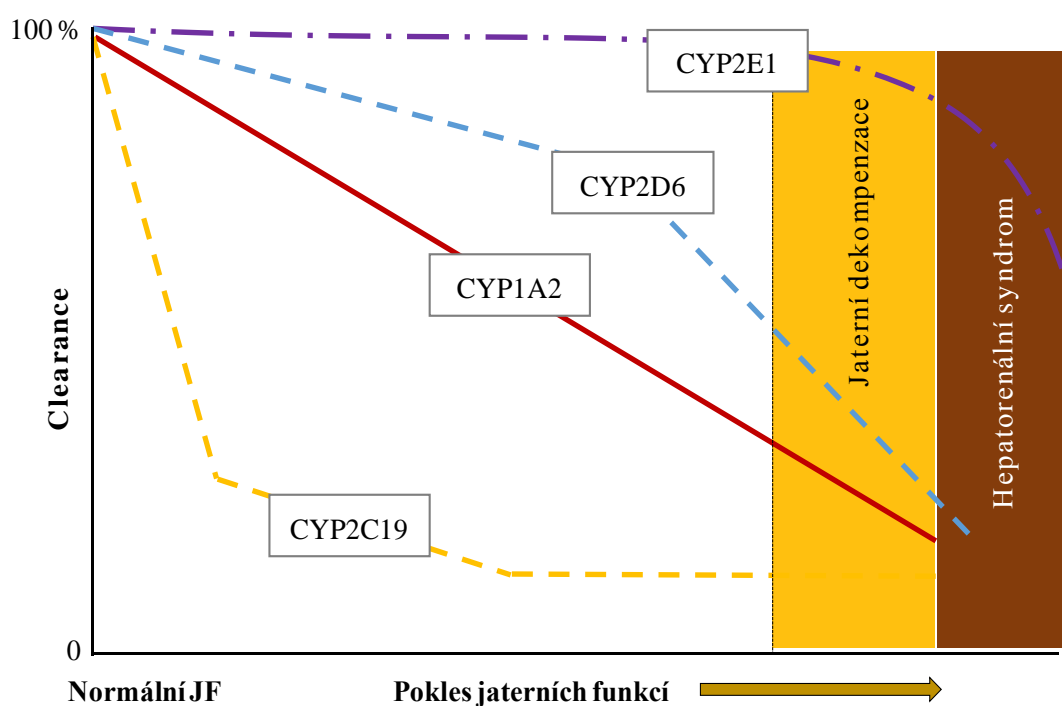
2.3.4. Farmakokinetika beta-laktamů u pacientů s hepatopatiemi

Hepatopatie se mohou projevit snížením clearance látek metabolizovaných v játrech a/nebo vylučovaných do žluče. Hypoalbuminémie a změny ve vazebnosti na bílkoviny plazmy mohou dále ovlivňovat procesy distribuce a eliminace. Zvýšení koncentrací volných frakcí se může projevit zesíleným účinkem některých léčiv, i když jsou celkové koncentrace těchto látek v krvi nezměněny [73].

Porto-systémové zkraty, které vznikají u pacientů s jaterní cirhózou, snižují presystémovou eliminaci látek, u kterých se významně uplatňuje efekt prvního průchodu (first-pass effect), což může výrazně zvyšovat biologickou dostupnost těchto látek. Tento účinek ještě zesiluje přítomnost transjugulární intrahepatální portosystémové spojky (TIPS) [74].

U chronických hepatopatií byla popsána snížená aktivita enzymů podílejících se na biotransformaci léčiv. V různých fázích onemocnění však nejsou tyto změny u jednotlivých enzymů stejně výrazné, viz obrázek 2-B (aktivita enzymů II. fáze bývá zachována až do pozdějších stádií jaterní insuficience). Samotná příčina hepatopatie má také vliv na to, zda a do jaké míry budou metabolické funkce jater ovlivněny.

Obrázek 2-B. Sekvenční progresivní model jaterní dysfunkce a aktivity forem CYP 450 (upraveno podle [73])



U pacientů s pokročilou jaterní cirhózou častěji pozorujeme současné zhoršení renálních funkcí, a pak je nutné upravovat dávkování i těch léčiv, které se vylučují primárně ledvinami. Samotný odhad renálních funkcí např. podle sérového kreatininu bývá u pacientů s hepatopatiemi zatížen větší chybou, což dále ztěžuje volbu optimálního dávkování [73].

Jaterní cirhóza představuje rizikový faktor pro komplikovaný průběh bakteriálních infekcí; nemocniční mortalita u pacientů se sepsí je až čtyřnásobně vyšší u cirhotiků oproti zbytku populace [75]. Přesto je množství dat popisujících farmakokinetiku beta-laktamových antibiotik u této populace omezené. Studie zaměřené na možný vliv akutního selhávání jater na farmakokinetiku beta-laktamů pak chybí úplně.

Karbapenemy a většina penicilinových antibiotik se vylučuje renální cestou; fenoxymethylpenicilin, ampicilin, oxacilin a piperacilin podléhají v menší míře i metabolismu v játrech. Studie kolektivu Lheureux et al. s kriticky nemocnými zjistila významně sníženou clearance piperacilinu a nižší distribuční objem meropenemu u cirhotiků oproti pacientům bez anamnézy jaterní cirhózy. Pacienti s cirhózou měli výrazně častěji supratherapeutické hladiny obou těchto antibiotik v porovnání s kontrolami. Autoři doporučují rutinní monitorování hladin těchto léčiv u kriticky nemocných s cirhózou. U ostatních penicilinových antibiotik není doporučována specifická úprava dávkování u pacientů s jaterní cirhózou [74, 76]. Ačkoli je podíl jaterního metabolismu na eliminaci některých cefalosporinů významný, úprava dávkování u pacientů s jaterní insuficiencí není považována za nutnou vzhledem k vysokému terapeutickému indexu těchto léčiv [74].

2.3.5. Farmakokinetika beta-laktamů u pacientů s poruchou renálních funkcí

Ledviny jsou společně s játry nejdůležitějšími orgány eliminace xenobiotik. Porucha renálních funkcí vede ke změně exkrece léčiv a/nebo jejich metabolitů. Je však potřeba mít na paměti, že u pacientů s renální dysfunkcí může dojít současně se změnou exkrece také k ovlivnění ostatních fází farmakokinetiky.

Snížená vazba na bílkoviny plazmy při hypoalbuminémii nebo při kompetici nakumulovaných metabolitů o vazebná místa na albuminu a α_1 -kyselém glykoproteinu povede ke změně distribuce léčiv [77]. U pacientů se závažnou renální insuficiencí byla prokázána také snížená aktivita některých enzymů I. i II. fáze biotransformace (CYP 3A4, 2C9, N-acetyltransferáza) a některých transportních proteinů (P-gp). U pacientů s dysfunkcí ledvin je proto mnohdy zapotřebí upravovat dávkování nejen těch léčiv, která jsou primárně eliminována (alespoň ze 30 % v nezměněné formě) ledvinami [78].

Funkce ledvin je obvykle odhadována podle GFR. Hodnoty GFR mohou být přesně měřeny pomocí markerů vylučujících se filtrací (např. inulin). Tyto metody jsou značně ekonomicky zatěžující a relativně technicky náročné, proto se v klinické praxi obvykle užívají metody odhadu GFR pomocí endogenních markerů, nejčastěji sérového kreatininu. Jejich nevýhodou je větší nepřesnost u pacientů s výraznější renální insuficiencí, u seniorů, dětí, obézních nebo u pacientů s výrazně menším či naopak větším množstvím svalové hmoty [79, 80]. U pacientů s akutní renální insuficiencí jsou pak tyto metody odhadu renálních funkcí ještě méně spolehlivé [81].

Renální funkce zahrnují mimo glomerulární filtraci také procesy tubulární sekrece a reabsorpce, které jsou důležité pro udržování acidobazické rovnováhy organismu, optimální bilanci tekutin a minerálů a pro vylučování některých metabolitů a hormonů (např. inzulínu či parathormonu, a do jisté míry i beta-laktamů) [78]. Míra narušení těchto tubulárních procesů nemusí korelovat s hodnotami GFR. Navíc samotné ledviny jsou podobně jako játra či střevo také sídlem enzymů a membránových transportérů, které se podílejí na distribuci a především eliminaci léčiv [82]. Imipenem je například zčásti metabolizován renální DHP-1, jejíž aktivita se snižuje u renální insuficience [83]; snížení však není vždy proporcionální, a tak ačkoli clearance beta-laktamů obvykle těsně koreluje s renálními funkcemi (s GFR), v případě karbapenemů tomu tak být nemusí [84].

Obecně je u pacientů s renální insuficiencí potřeba redukovat dávkování beta-laktamů (viz doporučení pro karbapenemy v tabulce 2-D). Pro volbu optimálního dávkovacího režimu jsou nejproblematictější skupinou pacienti dialyzovaní. Doporučená dávkování pro pacienty léčené intermitentní dialýzou uváděná v registrační dokumentaci jednotlivých přípravků mnohdy vychází ze studií provedených v době, kdy eliminační metody byly méně účinné. Validních farmakokinetických studií je nedostatek, navíc je potřeba opatrnosti při interpretaci jejich výsledků, neboť účinnost metody závisí mj. i na typu použité membrány, době jejího používání, uspořádání dialyzačního systému a délce dialýzy. Možnost stanovení plazmatických koncentrací s individualizací dávkování by byla pro tuto skupinu pacientů ideálním řešením.

Tabulka 2-D. Doporučená dávkování karbapenemů u pacientů s renální insuficiencí (upraveno podle [10])

antibiotikum	CL_{Cr} (ml/min)	dávka (mg)	dávkovací interval (h)
imipenem	31 – 70	500	6 – 8
	21 – 30	500	8 – 12
	6 – 20	250	12
meropenem	26 – 50	500 – 1000	12
	10 – 25	250 – 500	12
	< 10	250 – 500	24
ertapenem	< 30	500	24

CL_{Cr} – clearance kreatininu

2.3.6. Farmakokinetika beta-laktamů u kriticky nemocných pacientů

Infekční komplikace se vyskytují až u poloviny pacientů hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče (JIP) a mají významný vliv na prognózu pacientů [85]. Obzvláště rizikovou skupinu pacientů představují kriticky nemocní pacienti; tak označujeme pacienty, u kterých dochází k fyziologické nestabilitě, jež bez léčby vede během několika minut až hodin ke smrti. Základními rysy kritického stavu jsou deteriorace neurostatutu a kardiovaskulárního a respiračního systému. Typickými klinickými symptomy jsou kvantitativní nebo kvalitativní poruchy vědomí, hypotenze, tachykardie, tachypnoe a snížená diuréza [86]. Z důvodu vyčerpání rezerv organismu bývá u kriticky nemocných pacientů průběh infekcí těžký a asociovaná mortalita dosahuje až 60 % [87, 88].

Bakteriální infekce u pacientů na JIP jsou velmi často vyvolány méně citlivými patogeny v porovnání s infekcemi řešenými v komunitě nebo na standardních odděleních [89] a k dosažení „terapeutických“ koncentrací je tak u pacientů na JIP mnohdy nutné vyšší dávkování antibiotik [90]. U kriticky nemocných navíc bývá pozorována celá řada patofyziologických změn, v jejichž důsledku se významně mění farmakokinetika léčiv, což dále znesnadňuje dosažení optimální antibiotické expozice [91]. Agresivní dávkování bez možnosti kontroly hladin beta-laktamů na druhé straně zvyšuje riziko toxicity, obzvláště je-li přítomna dysfunkce eliminačních orgánů [92].

U kriticky nemocných se často rozvíjí syndrom systémové zánětlivé odpovědi (systemic inflammatory response syndrome, SIRS), v jehož důsledku dochází k přesunu tekutin z intravaskulárního do intersticiálního prostoru a k následné hypovolémii s hypotenzí a s nutností tekutinové resuscitace. U těchto pacientů může být distribuční objem beta-laktamů až dvojnásobně zvětšen oproti ostatním pacientům; změny obvykle korelují se závažností onemocnění [93].

Na zvýšení distribučního objemu se může podílet také hypoalbuminémie, která je často pozorována u kriticky nemocných. Výrazné změny farmakokinetických parametrů u kriticky nemocných s hypoalbuminémií byly pozorovány u ceftriaxonu a ertapenemu, tedy beta-laktamů s přibližně 90% vazebností na bílkoviny plazmy [27, 94]. U kriticky nemocných byly navíc pozorovány změny ve vazebnosti beta-laktamů, takže odhad koncentrací volných frakcí (tedy těch antimikrobiálně účinných) z naměřených celkových koncentrací může být nepřesný [95].

U pacientů se sepsí byly také pozorovány poruchy mikrocirkulace, které mohou být zodpovědné za snížený průnik antibiotik do cílových tkání a následné selhání terapie [96].

U kriticky nemocných může dojít při sníženém prokrvení ledvin a při poruchách mikrocirkulace doprovázejících sepsi a septický šok k akutnímu selhávání ledvin, případně k akutnímu zhoršení chronické renální insuficience [97]. Akutní poškození ledvin (acute kidney injury, AKI) se vyskytuje až u 35 % pacientů na JIP [98] a v polovině případů jde o komplikaci sepse [99]. Se zvyšující se závažností AKI se zvyšuje také mortalita pacientů [100]. Diagnostická kritéria AKI zahrnují zvýšení plazmatické/sérové koncentrace kreatininu a/nebo pokles diurézy (viz tabulku 2-E).

Tabulka 2-E. Diagnostická kritéria akutního poškození ledvin podle kritérií Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) [101]

Stadium	koncentrace kreatininu v séru	diuréza
1	1,5 – 1,9násobek výchozí hodnoty nebo vzestup o $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$	$< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ po dobu 6 – 12 h
2	2 – 2,9násobek výchozí hodnoty	$< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ po dobu $\geq 12 \text{ h}$
3	3násobek výchozí hodnoty nebo $\geq 354 \mu\text{mol/l}$ při akutním vzestupu o $44 \mu\text{mol/l}$ nebo zahájení náhrady funkce ledvin	$< 0,3 \text{ ml/kg/h}$ po dobu $\geq 24 \text{ h}$ nebo anurie

Změny renálních funkcí zásadně ovlivňují farmakokinetiku beta-laktamů. U pacientů s AKI lze očekávat sníženou clearance léčiv primárně vylučovaných ledvinami. Nicméně jak již bylo uvedeno v kapitole 2.3.5., ne vždy lze z hodnot GFR odhadovat (všechny) renální funkce. Výpočet odhadované GFR podle koncentrací kreatininu je navíc u pacientů s nestabilními renálními funkcemi velmi nespolehlivý, neboť koncentrace sérového kreatininu odráží stav renálních funkcí až po dosažení ustáleného stavu, tedy s 2 – 3denním zpožděním [102]. Přesnější odhad GFR lze získat využitím přímého měření odpadu kreatininu močí, případně některými dalšími metodami, které však jsou technicky, časově či ekonomicky náročnější (scintigrafie ledvin, využití nových markerů jako je například cystatin C) [100].

Až u 50 % pacientů s AKI stadia 3 je nutné zahájit některou z metod náhrady funkce ledvin, nejčastěji kontinuální hemodialýzu nebo hemofiltraci [103]. Tyto metody se obvykle zahajují u pacientů při nezanedbatelných reziduálních renálních funkcích, navíc

tato léčebná modalita nemá jednotný standardizovaný postup. S ohledem na použitou metodu, dialyzační membránu, její stáří, rychlost průtoku a další parametry se mohou výsledky jednotlivých farmakokinetických studií lišit a obecně platné doporučení pro dávkování tak prakticky nelze stanovit. Obvykle v praxi zahajujeme léčbu beta-laktamy standardním dávkováním, které odpovídá demografickým a dalším klinickým charakteristikám pacienta a závažnosti infekce bez ohledu na renální funkce [104, 105].

U některých kriticky nemocných můžeme pozorovat také opačný pól renálních dysfunkcí, a sice tzv. zvýšenou renální clearance (augmented renal clearance, ARC), která je definována jako clearance kreatininu ≥ 130 ml/min. Jejím patofyziologickým podkladem je reakce organismu na infekci a terapeutické intervence (např. tekutinovou resuscitaci, užití vasopresorů), která zahrnuje zvýšený srdeční výdej se zvýšeným prokrvením ledvin, kde dochází ke zvýšení glomerulární filtrace a tedy i renální clearance léčiv (včetně beta-laktamů) [97]. Odhadem se ARC vyskytuje až u dvou třetin pacientů na JIP, kteří mají normální koncentrace sérového kreatininu [106].

Mimo kriticky nemocných byla ARC pozorována také u mladších pacientů (typicky mužů) po polytraumatech, u pacientů s popáleninami, po velkých chirurgických výkonech, při akutní pankreatitidě a u některých hematologických malignit [107]. Ačkoli přítomnost ARC byla identifikována jako rizikový faktor pro nedosažení „cílových“ koncentrací (takových, které by měly být asociovány s maximálním baktericidním účinkem) beta-laktamů [108, 109], nebyla zatím prokázána souvislost mezi ARC a selháním léčby [110]. Při empirické terapii beta-laktamy bez možnosti monitorování jejich hladin bychom nicméně měli u této skupiny pacientů zvážit vyšší dávkování a/nebo alternativní metody podávání beta-laktamů.

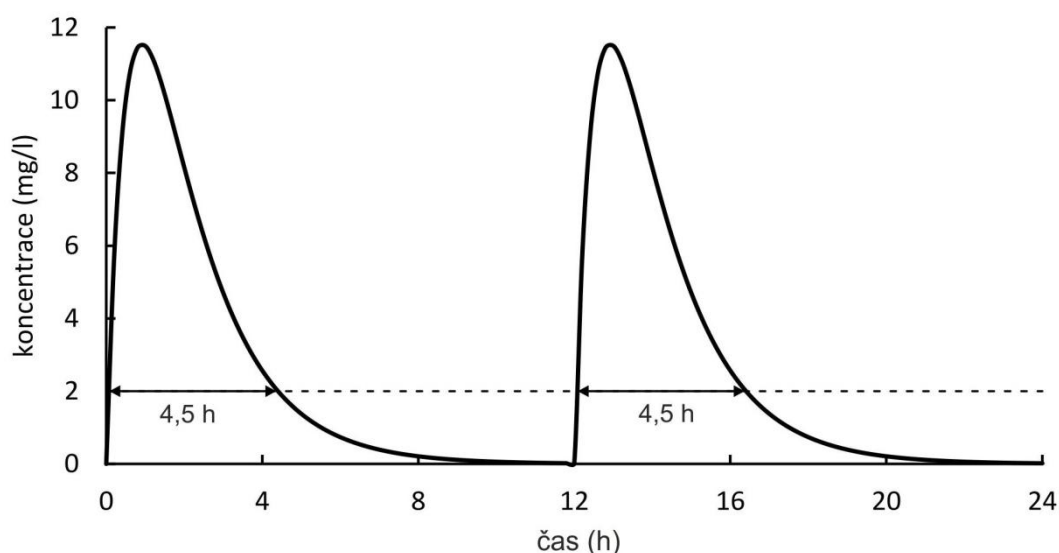
U kriticky nemocných pacientů může docházet k ovlivnění farmakokinetiky léčiv vlivem celé řady procesů a faktorů. Typicky se různé procesy navzájem kombinují, změny se vyvíjí velmi rychle v čase, a to predikci farmakokinetiky u této skupiny pacientů prakticky znemožňuje. K ovlivnění farmakokinetiky léčiv také významně přispívá řada iatrogenních faktorů, jako je například podávání velkých objemů tekutin a vazoaktivních látek. Možnost ověření plazmatických koncentrací beta-laktamů by u této skupiny pacientů byla nepochybně přínosem.

2.4. Vztah mezi farmakokinetikou a farmakodynamikou beta-laktamů

Maximálního baktericidního účinku dosahují beta-laktamy při koncentracích odpovídajících přibližně 3 – 4násobku hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC) dané bakterie a další zvyšování jejich koncentrací již na rychlost ani míru účinku nemá vliv. Jejich účinnost tedy není primárně závislá na koncentraci, byla však prokázána závislost na čase; účinek je tím větší, čím delší dobu jejich volné koncentrace převyšují hodnotu MIC vyvolávajícího mikroba (čas nad MIC, $fT_{>MIC}$) v místě infekce [4].

Obrázek 2-C. Vztah mezi farmakokinetikou a farmakodynamikou beta-laktamů [3]

Koncentrační křivka amoxicilinu po podání amoxicilin/klavulanátu 875 mg/125 mg 2 × denně. Šipky znázorňují farmakokineticko-farmakodynamický parametr $T_{>MIC}$.



Vzhledem k rychlému a dobrému průniku beta-laktamů do různých tělních kompartmentů kopírují většinou jejich tkáňové koncentrace koncentrace plazmatické, a v klinické praxi tak můžeme zjednodušeně považovat za rozhodující farmakokineticko-farmakodynamický (PK/PD) parametr dobu či přesněji procento dávkovacího intervalu, po které je koncentrace nevázané frakce antibiotika v plazmě nad hodnotou MIC patogena ($\% fT_{>MIC}$). Jaká je optimální hodnota tohoto indexu, která by měla být při terapii beta-laktamy dosažena, zůstává nadále otázkou [111].

2.4.1. Farmakokineticko-farmakodynamické cíle

In vitro a animální *in vivo* studie prokázaly, že pro zajištění signifikantního antibakteriálního účinku nemusí koncentrace beta-laktamů přesahovat hodnoty MIC

po celý dávkovací interval. U cefalosporinů byl například bakteriostatický účinek pozorován, když koncentrace převyšovaly hodnoty MIC přibližně po 30–40 % dávkovacího intervalu a účinek baktericidní, pokud bylo dosaženo 40–50 % $fT_{>MIC}$ u *Stafylococcus aureus*, resp. 60–70 % $fT_{>MIC}$ u *Enterobacteriaceae*. Hodnoty PK/PD indexu, při kterých byl dosažen bakteriostatický, resp. baktericidní efekt, byly o něco nižší u penicilinů a ještě nižší u karbapenemů, viz tabulku 2-F [4, 112]. Preklinické studie tedy podporují farmakokineticko-farmakodynamický cíl 40–70 % $fT_{>MIC}$.

Tabulka 2-F. Farmakokineticko-farmakodynamické indexy, při kterých byl pozorován bakteriostatický a baktericidní účinek: preklinická data z animálních modelů infekcí (upraveno dle [112, 113])

skupina beta-laktamů	$fT_{>MIC}$ (%)	
	bakteriostatický účinek	baktericidní účinek
peniciliny	30 (– 35)	(45 –) 50
cefalosporiny	(35 –) 40	60 – 70
karbapenemy	20	40

$fT_{>MIC}$ (%), % dávkovacího intervalu, po které koncentrace nevázané frakce beta-laktamového antibiotika převyšuje hodnotu minimální inhibiční koncentrace vyvolávajícího patogena

Závěry některých klinických studií s kriticky nemocnými pacienty se přiklánějí k agresivnějším cílům, jako jsou 100 % $fT_{>MIC}$ či dokonce 100 % $fT_{>4-5 \times MIC}$ [114, 115]. Řada odborníků preferuje právě druhý jmenovaný cíl, neboť za určitých okolností se dá předpokládat zhoršený průnik antibiotika do cílových tkání (při závažné infekci, vlivem lokálních faktorů [116, 117]), a aby byly zajištěny dostatečné koncentrace v místě infekce, plazmatická koncentrace by měla být vyšší [118].

Takovýchto agresivních cílů by však nejméně polovina kriticky nemocných pacientů vůbec nedosáhla [109, 119] a nabízí se pak otázka, zda je populace kriticky nemocných pacientů opravdu „chronicky poddávkována“ a zda a případně jaké to má v klinické praxi důsledky [110, 119]. Neexistují totiž robustní data z prospektivních studií, která by potvrdovala, že dosažení, resp. nedosažení právě těchto cílů je spojeno se signifikantně častější klinickou a mikrobiologickou úspěšností, resp. neúspěšností léčby.

Zajímavé výsledky nicméně přinesla mezinárodní multicentrická studie DALI (Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients) zahrnující 384 pacientů z 68 JIP, která prokázala korelaci mezi dosažením 50 %, resp. 100 % $fT_{>MIC}$ a klinickou úspěšností léčby. U sepse byla dále pozorována vyšší úspěšnost léčby při zvyšujících se koncentracích beta-laktamů v čase odpovídajícímu 50 % dávkovacího intervalu (což by podporovalo cíl 50 % $fT_{>n \times MIC}$, kde $n > 1$), u pneumonií a intraabdominálních infekcí však tento vztah pozorován nebyl [120].

S ohledem na výše uvedené závěry většina odborníků považuje u kriticky nemocných, u pacientů se závažnými infekcemi a při předpokládaném sníženém průniku antibiotika do cílové tkáně za optimální farmakokineticko-farmakodynamický cíl 100 % $fT_{>MIC}$, popř. 50 – 100 % $fT_{>4-5 \times MIC}$. V ostatních případech by měly postačovat nižší expozice (40 – 70 % $fT_{>MIC}$) [90, 118, 121, 122].

2.4.2. Využití alternativních dávkovacích režimů

Existuje několik způsobů, jak prodloužit $fT_{>MIC}$, a sice:

- podáním vyšší jednotlivé dávky,
- zkrácením dávkovacího intervalu (podáním více jednotlivých dávek),
- zpomalením rychlosti infuze při zachování obvyklé dávky a dávkovacího intervalu,
- kontinuálním podáváním infuze lineárním dávkovačem

První dvě metody se sice někdy využívají, jsou však spojeny s vyšší spotřebou antibiotik (zvýšením nákladů) i vyšším rizikem výskytu nežádoucích účinků (intersticiální nefritida, cholestáza či konvulze) [122]. Kontinuální podávání zřejmě nepřináší významné výhody oproti podávání prodlouženými infuzemi [123], navíc je komplikováno limitovanou stabilitou karbapenemů a některých cefalosporinů [124, 125]. Jako optimální se tedy z mnoha důvodů jeví podávání prodlouženými infuzemi.

Studie s piperacilinem/tazobaktamem například ukázala, že při podávání 2- až 3hodinovou infuzí lze dosáhnout srovnatelných PK/PD indexů při nižší denní dávce antibiotika, případně dosáhnout baktericidního cíle ($> 40 - 70 \% fT_{>MIC}$) u méně citlivých patogenů při respektování maximální doporučené dávky [126]. Tento způsob podání však není uveden v registrační dokumentaci příslušných léčivých přípravků, a stále se tak jedná o podávání „off-label“.

2.5. Populační farmakokinetika a farmakodynamika

Při volbě dávkovacího režimu je primární snahou maximalizovat pravděpodobnost dosažení optimální expozice antibiotiku (PK/PD cíle) u konkrétního pacienta. Ačkoli obvykle známe základní demografické, biochemické a klinické charakteristiky pacienta, hodnoty farmakokinetických parametrů můžeme pouze odhadovat, např. z údajů získaných při studiu co možná nejpodobnější skupiny pacientů. V těchto studiích nejsou farmakokinetické parametry vyjádřeny jako jednotlivé hodnoty, ale typicky jako průměrné/střední hodnoty v dané populaci a jejich interindividuální variabilita (rozptyl).

Následné populační farmakokinetické a farmakodynamické studie právě s touto „variabilitou“ pracují a mohou tak poskytnout reálnější výsledky, než by poskytly výpočty s využitím fixních hodnot parametrů. Tímto se populační přístupy stávají velmi cennými při vývoji léčiv, kdy umožňují stanovení optimální terapeutické dávky pro klinické testování, je-li k dispozici limitované množství dat z animálních modelů a ze studií farmakokinetiky u dobrovolníků. Populační analýzy se využívají také v klinické praxi například při stanovování doporučených dávkování léčiv pro specifické populace pacientů nebo při určování klinických breakpointů antibiotik [127].

Pro populační analýzu je potřeba dostatečně robustní sada dat, což může být v reálné praxi problematické, neboť počet participantů v klinických studiích je obvykle velmi omezený. Monte Carlo simulace (MCS) je modelovací nástroj, který umožňuje provádění virtuálních klinických studií typicky čítajících tisíce simulovaných pacientů, a poskytuje tak data, která mohou být dále zpracována klasickými statistickými metodami.

Na základě Monte Carlo simulace můžeme získat odhad pravděpodobnosti výsledku určité terapeutické intervence, přesněji pravděpodobnost dosažení terapeutických cílů [128]. MCS umožní srovnat různá dávkovací schémata („Co by se stalo, kdybychom pacientům se sepsí navýšili jednotlivé dávky, zkrátili dávkovací interval...?“) či schopnost dosáhnout různých PK/PD cílů („Je potřeba podávat „off-label“ dávkování, vezmeme-li v úvahu lokální mikrobiologickou situaci?“), aniž by bylo nutné jednotlivé klinické studie provést.

Základem pro MCS je validovaný populační farmakokinetický model (se středními hodnotami a s rozptylem farmakokinetických parametrů v dané populaci), model zahrnující vysvětlující proměnné (covariate model), který studuje vliv různých (pato)fyzilogických a demografických charakteristik pacienta na dané farmakokinetické parametry, a konečně farmakodynamický model, kterým je definován vztah mezi farmakokinetikou

a farmakodynamikou léčiva. Na základě farmakokinetického a covariate modelu generuje MCS náhodným výběrem hodnot z predefinovaných rozmezí jednotlivé sady farmakokinetických parametrů, které charakterizují vždy jednoho virtuálního pacienta a následně i jeho individuální koncentrační křivku při určitém dávkování. Analýza všech těchto dat umožní zhodnotit pravděpodobnost dosažení PK/PD cíle v této populaci [128].

U antibiotik můžeme na základě MCS a farmakokineticko-farmakodynamických analýz hodnotit pravděpodobnost úspěchu daného dávkovacího režimu ze dvou různých pohledů. Probability of target attainment (PTA) je definována jako pravděpodobnost dosažení hodnoty PK/PD indexu asociovaného s terapeutickým úspěchem (např. 40 % $fT_{>MIC}$) pro určitou hodnotu MIC. Jde tedy o procento pacientů, kteří tohoto cíle dosáhnou. Hodnoty PTA se využívají při stanovování klinických breakpointů – jde o nejvyšší hodnotu MIC, u které lze ještě dosáhnout alespoň 90% PTA při standardním dávkování antibiotika.

Druhým parametrem, podle něž lze režimy srovnávat, je cumulative fraction of esponse (CFR), která je definována jako očekávaná populační (rozuměj pro populaci mikroorganismů) PTA pro dané dávkování s ohledem na distribuci hodnot MIC a počítá se jako suma násobků hodnot PTA pro určitou hodnotu MIC (PTA_i) a frekvencí výskytu izolátů dané MIC (F_i) [127]:

$$CFR(\%) = \sum_{i=1}^n PTA_i \times F_i$$

2.6. Terapeutické monitorování beta-laktamů

Terapeutické monitorování léčiv (therapeutic drug monitoring, TDM) je důležitým nástrojem klinické farmakologie umožňujícím optimalizaci dávkování léčiv. Jeho cílem je maximalizovat účinnost léčiva a minimalizovat riziko toxicity, pomáhá snižovat náklady na léčebnou péči a v případě antibiotik navíc i rozvoj bakteriální rezistence [122, 129].

Terapeutické monitorování se skládá ze tří fází. Nejdříve je změřena koncentrace léčiva ve vzorku biologického materiálu pacienta (obvykle v plazmě). Následně je na základě změřených koncentrací, dávkovacího režimu a charakteristik konkrétního pacienta (věk, pohlaví, hmotnost, renální funkce) modelována pomocí speciálních počítačových programů farmakokinetika léčiva v organismu. Nakonec je podle vypočtených údajů doporučeno optimální individuální dávkování. Po případné úpravě dávkování může být provedena kontrola plazmatických koncentrací k potvrzení správnosti predikce [130].

Základním předpokladem TDM je existence vztahu mezi plazmatickou koncentrací léčiva a jeho účinností (resp. toxicitou), přičemž tento vztah je užší, než mezi dávkou a účinkem. To znamená, že prediktorem klinického efektu bude spíše koncentrace, než podaná dávka. Toto typicky pozorujeme u léčiv, která vykazují výraznou interindividuální farmakokinetickou variabilitu. Tabulka 2-G shrnuje kritéria, která by měla být splněna, aby se léčivo dalo považovat za vhodného kandidáta pro TDM [122].

Tabulka 2-G. Kritéria pro terapeutické monitorování léčiv (TDM)

Interindividuální farmakokinetická variabilita léčiva
Intraindividuální variabilita/nestabilita farmakokinetiky
Dostupnost rychlé spolehlivé přesné a relativně levné metody stanovení
Korelace mezi plazmatickou koncentrací a klinickým účinkem
Průkaz efektivity: úprava dávkování na základě TDM vede ke zlepšení klinické účinnosti

2.6.1. Klinický význam terapeutického monitorování beta-laktamů

Beta-laktamy jsou považovány za velmi bezpečné látky s vysokým terapeutickým indexem a nízkou incidencí na dávce závislých nežádoucích účinků. Proto se u nich rutinní TDM jeví jako neopodstatněné. Ukazuje se však, že u některých skupin pacientů je farmakokinetika beta-laktamů značně variabilní a tato variabilita je předem obtížně

predikovatelná (jak uvedeno v kapitole 2.3.). Právě proto by mohlo mít TDM beta-laktamů největší přínos u kriticky nemocných, u pacientů s rizikem ARC, s renální insuficiencí, pacientů vyžadujících metodu náhrady funkce ledvin nebo mimotělní oběh, u morbidně obézních a také v případech infekcí vyvolaných méně citlivými bakteriemi [69, 105, 121, 131].

V České republice se zatím TDM beta-laktamů rutinně nevyužívá. Patrně největší překážkou proti jeho zavedení je fakt, že otázka optimálního terapeutického rozmezí zatím nebyla jednoznačně zodpovězena, viz kapitolu 2.4.1. [110, 118]. Nedostupnost jednoduché, rychlé a levné metody stanovování beta-laktamů však může být také pro řadu pracovišť komplikací [132].

2.6.2. Metody stanovování koncentrací beta-laktamů

Pro měření beta-laktamů nejsou k dispozici komerční kity, jako je tomu například u vankomycinu či aminoglykosidů. Bylo publikováno již mnoho desítek prací popisujících určitou metodu stanovování beta-laktamů, od měření jediné látky [133] (v tuzemské odborné literatuře např. práce olomouckého kolektivu autorů [134]) po simultánní stanovení až 12 látek jedinou metodou [135]. V naprosté většině případů šlo o metody chromatografické (kapalinová chromatografie [LC], event. vysokoúčinná či ultraúčinná kapalinová chromatografie [HPLC, UPLC]) spojené s UV detekcí. Vzhledem k ekonomické nákladnosti přístrojového vybavení je detekce pomocí hmotnostní spektrometrie (MS) méně častá [132, 136–138].

Chromatografické metody vyžadují preanalytické zpracování vzorku, zahrnující například odstranění proteinů, extrakce látek vhodným činidlem, koncentrování a filtraci vzorku, a tedy práci zkušeného analytika. Ne všechny z těchto kroků jsou nezbytné pro vlastní stanovení koncentrace analytu, výrazně však metodu měření zpřesňují. Samotná přístrojová analýza trvá řádově minuty až desítky minut, ale doba do získání výsledku, která zahrnuje i preanalytickou fázi, bývá v rozmezí 6 – 24 hodin (ve srovnání se 30 minutami při stanovování aminoglykosidů metodou imunoassay) [118, 132].

Obecně je úprava vzorku složitější u metod využívajících UV detekci, neboť při vlnových délkách vhodných k měření beta-laktamů dochází k četným interferencím s dalšími látkami, které mohou být ve vzorku obsaženy. Mnohonásobnými extrakčními postupy může dojít ke ztrátám analyzované látky, a proto se ke každému vzorku přidávají vnitřní standardy (jako například ceftazidim či kyselina *p*-aminobenzoová), což jsou látky podobných fyzikálně-chemických vlastností, jaké má

stanovovaný analyt, které umožní detekci i nízkých hladin analytu a především eliminaci možné chyby vzniklé při úpravě vzorku.

Analytická metoda musí být dostatečně přesná, správná a reprodukovatelná; její parametry validace musí splňovat přísná kritéria pro laboratorní analytické metody ve zdravotnictví. Navíc musí mít vhodné kalibrační rozpětí odpovídající obvyklým měřeným koncentracím daného antibiotika a zároveň zahrnující minimální inhibiční koncentrace u běžných patogenů.

Existuje velmi omezené množství dat o dalších metodách stanovování koncentrací beta-laktamů. Souhrnně se dá říci, že tyto metody patrně nebudou využívány pro rutinní TDM. Jde o stanovování ze suché kapky krve, využití termálních a jiných biosenzorů, mikrobiologické metody, spektrofluorimetrie, či imunoassay [139–141].

Většina analytických metod stanovuje celkové koncentrace beta-laktamů a koncentrace volných, biologicky účinných frakcí se pak vypočítávají podle literárních údajů o vazebnosti jednotlivých látek. U látek s vysokou vazebností na plazmatické bílkoviny (např. ertapenem, ceftriaxon) se doporučuje přímo měření koncentrací volných frakcí [95]. U některých skupin pacientů, jako jsou kriticky nemocní, pacienti s popáleninami, hepatopatiemi či nefrotickým syndromem může být vlivem hypoalbuminémie poměr mezi volnou a vázanou frakcí změněn i u látek, které se nevážou tak silně na bílkoviny a patrně by i u těchto pacientů bylo vhodnější měřit přímo volné frakce. K metodám separace volné frakce antibiotika lze využít rovnovážnou dialýzu nebo ultrafiltraci [132].

V souvislosti s podáváním beta-laktamů je velmi často diskutovanou otázkou omezená stabilita těchto látek v roztoku. Stabilita je ovlivněna nejen rozpouštědlem a dalšími přítomnými látkami (tedy složením nosného roztoku při přípravě infúze), způsobem uchování či obalem infuzní lahve, ale také teplotou, světlem a koncentrací roztoku [142, 143]. Vliv teploty je velmi významný u karbapenemů a u některých cefalosporinů, jako např. u ceftazidimu či cefepimu [124, 125]. Koncentrace hraje zásadní roli především u meropenemu; s rostoucí koncentrací stabilita klesá [144].

Omezenou stabilitu některých beta-laktamových antibiotik je třeba brát v úvahu i při jejich stanovování. Máme-li zavedenu analytickou metodu, pak je potřeba při měření jednotlivých vzorků zachovávat stejné laboratorní podmínky, při kterých byla tato metoda validována. Každý vzorek by tedy měl být připravován za stejné teploty, stejnou dobu a stejným způsobem. Jakýmkoliv delším stání dochází ke snižování koncentrace léčiva a v takovém případě by byl výsledek stanovení nesprávný. Toto se samozřejmě vztahuje

i na transport samotného vzorku do laboratoře. Optimální je okamžitý transport na ledu ihned po odebrání vzorku [134].

2.6.3. Možnosti individualizace dávkování

Farmakokinetické softwary pracující na principu Bayesovské adaptivní zpětné vazby (jako je např. program MW\Pharm) jsou ideální pomůckou pro úpravu dávkování léčiv. Jejich významnou nevýhodou je, že obsahují omezené portfolio farmakokinetických modelů, a umožňují tak predikovat průběh koncentračních křivek pouze u některých léčiv [145]. Beta-laktamy v těchto databázích typicky buď chybí úplně, nebo je jejich model nedostatečně robustní, a tak nepredikuje koncentrační křivky dostatečně přesně. Navíc řada pracovišť tyto programy nemá k dispozici, popř. nemá možnost konzultace s odborníkem s patřičnou erudicí a zkušenostmi v dané problematice [118].

Při nedostupnosti farmakokinetických programů s kvalitními modely se úprava dávkování beta-laktamů řídí naměřenou minimální koncentrací, resp. koncentrací v polovině dávkovacího intervalu (v závislosti na tom, jaký farmakokineticko-farmakodynamický cíl dané pracoviště akceptuje) a využívá poměrně „obecné“ strategie. Pro navyšování dávky je to podání vyšší jednotlivé dávky (o 25 – 50 %), zkrácení dávkovacího intervalu (o 25 – 50 %) či snížení rychlosti infuze (podávání prodloužených či kontinuálních infuzí). Pro redukci dávky je to pak snížení jednotlivé dávky, prodloužení dávkovacího intervalu, popř. vynechání několika dávek [111, 118].

Základní výzkum v oblasti TDM beta-laktamů by se měl orientovat na tvorbu a validaci farmakokinetických modelů jednotlivých zástupců této skupiny antibiotik, především karbapenemů, piperacilinu a cefalosporinů 3. a 4. generace [118] a na identifikaci dalších faktorů (jakými by mohl být například vliv hypoalbuminémie, horečky apod.), které je třeba brát v úvahu při hodnocení změřených koncentrací.

3. Cíle výzkumné práce

Cílem této disertační práce bylo:

1. popsat a srovnat u vybrané populace kriticky nemocných pacientů s nozokomiální pneumonií farmakokinetiku a farmakodynamiku imipenemu při podávání standardním způsobem a prodlouženou infuzí o nižší celkové denní dávce
2. provést pomocí metod Monte Carlo simulace populační farmakodynamickou analýzu, která sestává ze dvou kroků:
 - a. vytvoření populačního farmakokinetického modelu imipenemu na základě dat získaných z předchozí studie,
 - b. provedení populační farmakokineticko-farmakodynamické analýzy imipenemu podávaného různými dávkovacími režimy s cílem posoudit schopnost dosažení predefinovaných farmakokineticko-farmakodynamických cílů jednotlivými režimy.

4. Metodika

4.1. Farmakokinetika a farmakodynamika imipenemu při empirické léčbě nozokomiální pneumonie u kriticky nemocných pacientů

4.1.1. Soubor pacientů a design studie

Cílem této prospektivní randomizované nezaslepené studie bylo porovnat u kohorty kriticky nemocných pacientů s nozokomiální pneumonií (hospital-acquired pneumonia, HAP) farmakokinetické a farmakodynamické parametry imipenemu (přípravek Tienam[®], MSD, Harlem, Nizozemsko) podávaného dvěma různými dávkovacími režimy a zjistit, zda podávání nižších dávek prodlouženými infuzemi povede ke srovnatelným farmakokineticko-farmakodynamickým profilům jako podávání vyšší dávek standardními krátkými infuzemi.

Do souboru byli zahrnuti pacienti starší 18 let hospitalizovaní na Klinice anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (KARIM) Všeobecné fakultní nemocnice (VFN) v Praze. Vstupními kritérii byla nozokomiální pneumonie (HAP) definovaná dle US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kritérií (čerstvý infiltrát na skiagramu hrudníku plus alespoň dvě z následujících tří kritérií: horečka $> 38,3^{\circ}\text{C}$, leukocytóza $> 10^4/\text{mm}^3$, hnisavá sekrece z dýchacích cest) [146], indikovaná dle doporučení antibiotického centra k léčbě imipenemem/cilastatinem s předpokladem pokračování umělé plicní ventilace dalších alespoň 48 hodin.

Mezi vylučovací kritéria patřila alergie na karbapenemy, hepatopatie (definována jako hyperbilirubinémie s koncentrací celkového bilirubinu $> 27 \mu\text{mol/l}$), neutropenie ($< 0,5 \times 10^3$ granulocytů/ mm^3), akutní nebo chronické selhání ledvin (definované jako hodnoty sérového kreatininu $> 280 \mu\text{mol/l}$ nebo nutnost použít kontinuální metody náhrady funkce ledvin), obezita (BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$ nebo hmotnost $> 110 \text{ kg}$) a těhotenství.

Pacienti splňující uvedená kritéria byli ihned po zařazení randomizováni pomocí náhodného generátoru do jedné z těchto dvou skupin: skupina B (bolusové podání) dostávala 1 g imipenemu/1 g cilastatinu každých 8 hodin vždy 30minutovou infuzí, u pacientů ve skupině E (podávání prodlouženou - extended - infuzí) byla léčba zahájena stejnou úvodní dávkou, tedy 1 g imipenemu/1 g cilastatinu podaného 30minutovou infuzí, avšak následovaná každých 6 hodin 3hodinovou infuzí 0,5 g imipenemu/0,5 g cilastatinu. Celková dávka imipenemu podaného během prvních 48 hodin terapie byla 6 g u skupiny B a 4,5 g u skupiny E. Po 48 hodinách byla antibiotická terapie deeskalována nebo upravena po konzultaci s antibiotickým centrem podle mikrobiologických výsledků.

Druhý den terapie byly z arteriálního katetru po odtažení tzv. mrtvého prostoru odebírány vzorky krve ke stanovení hladin imipenemu, a to v následujících časech: těsně před podáním imipenemu/cilastatinu (čas 0), pak 20 min, 40 min, 4 h, 6 h a 8 h po zahájení infuze u skupiny B, resp. v časech 0, 120 min, 190 min, 4 h, 5 h a 6 h u pacientů ve skupině E.

Pro analýzu bylo odebíráno 2,7 ml krve, vzorek byl zcentrifugován ($1,2 \times 10^3 \times g$ po dobu 10 minut při 5°C pomocí Heraeus® Biofuge® Primo R centrifuge), aby došlo k separaci jednotlivých složek krve, následně bylo ze vzorku odebráno 200 µl plazmy, ke které bylo přidáno stejné množství stabilizačního roztoku 0,2 M MOPS [3-(N-morpholino)propanesulfonic acid buffer], který zabraňuje bakteriální degradaci antibiotika. Tato směs byla promíchána na vortexu po dobu 10 sekund, ihned zamražena a skladována při -80°C do doby analýzy, která byla provedena nejpozději do týdne.

4.1.2. Stanovení koncentrací imipenemu

Koncentrace imipenemu v plazmě byly stanoveny pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie s UV detekcí (HPLC/UV) metodou, kterou zavedl Šiller et al. [134]. Nejprve byl vzorek deproteinován přidáním 600 µl acetonitrilu, důkladně promíchán na vortexu po dobu 15 sekund a následně 30 minut centrifugován při $3,38 \times 10^3 \times g$ při 4°C. V dalším kroku bylo 400 µl supernatantu odebráno do zkumavky a odpařeno v dusíkové atmosféře při 40°C do sucha, odparek byl nakonec rozpuštěn v 200 µl mobilní fáze A.

Analýza byla provedena na kapalinovém chromatografu Shimadzu LC20 Prominence HPLC system (Kyoto, Japan) v gradientovém elučním módu (mobilní fáze A: 25mM fosfátový pufr s 8 % (v/v) methanolu, pH = 6,5; mobilní fáze B: 100 % methanol) s UV detekcí při 313 nm. Jako stacionární fáze byla použita kolona C₁₈ LiChrospher® LiChroCART® 250-4 (Merck, Darmstadt, Německo) s rychlostí průtoku mobilní fáze 0,8 µl/min. Interference s cilastatinem nebyla detekována. Ke každému kalibračnímu i analytickému vzorku bylo přidáváno 5 µl roztoku cefuroximu (Sigma-Aldrich Chemie, Steinheim, Německo) o koncentraci 1 mg/ml jako vnitřní standard.

Kalibrační křivka byla lineární od 0,5 mg/l do 200 mg/l, korelační koeficient i koeficient reliability byly $\geq 0,9998$. Mez detekce a dolní mez kvantifikace byly 0,1719 mg/l a 0,2641 mg/l. Přesnost (precision) a správnost (accuracy) měření byly stanoveny na třech koncentračních úrovních (1 mg/l, 10 mg/l a 100 mg/l). Přesnost měření

vyjádřenou jako intraday precision charakterizovaly koeficienty variability 12,53 %, 1,11 % a 11,65 % při uvedených koncentracích, interday precision pak hodnoty 14,67 %, 4,91 % a 9,01 %. Správnost metody byla 106,98 %, 99,35 % a 91,53 % pro jednotlivé koncentrační úrovně [134].

4.1.3. Statistická a farmakokinetická analýza

Minimální (C_{\min}) a maximální koncentrace (C_{\max}) imipenemu v plazmě byly určeny jako nejnižší, resp. nejvyšší naměřené koncentrace u daného pacienta. K výpočtu ostatních farmakokinetických parametrů, jako jsou eliminační konstanta (k_{el}), biologický poločas eliminace ($t_{1/2}$), distribuční objem (V_d), plocha pod křivkou koncentrace v závislosti na čase (area under the concentration–time curve, AUC) a celková clearance imipenemu (CL_{imp}), byla použita non-kompartmentová analýza.

Hodnoty farmakokineticko-farmakodynamických (PK/PD) indexů, vyjádřených jako procento dávkovacího intervalu, po které plazmatické koncentrace nevázaných frakcí imipenemu přesahovaly hodnotu MIC ($\% fT_{>MIC}$) a čtyřnásobek MIC ($\% fT_{>4 \times MIC}$), byly vypočítány z jednotlivých koncentračních křivek pro MIC 0,5, 1, 2 a 4 mg/l. Koncentrace nevázaných frakcí byly vypočítány z celkových koncentrací; u všech pacientů byla použita jednotná hodnota vazebnosti imipenemu na bílkoviny plazmy, a to 20 % [31]. Koncentrační křivky byly získány lineární interpolací těchto adjustovaných hodnot a jednotlivé PK/PD indexy pak byly vypočítány trapezoidním pravidlem.

Normální distribuce dat byla potvrzena pomocí Kolmogorov – Smirnovova testu, tato data pak byla analyzována pomocí nepárového t -testu. Dixonův Q test byl použit k identifikaci odlehlých hodnot. Kategorická data byla testována pomocí χ^2 testu. Hodnoty $P < 0,05$ byly považovány za statisticky významné.

4.1.4. Etické aspekty

Protokol studie byl schválen Etickou komisí VFN v Praze (číslo 1547/09 S-IV). Studie byla provedena v souladu s Helsinskou deklarací. Písemný informovaný souhlas se zařazením do studie nebyl vyžadován, neboť užívané terapeutické postupy a dávkovací režimy byly v době designování a provádění studie považovány za standardní klinickou praxi. Písemný informovaný souhlas se zpracováním a analýzou dat byl získán od participantů po nabytí vědomí, v opačném případě od jejich zákonných zástupců.

4.2. Populační farmakokinetika a farmakodynamika imipenemu

4.2.1. Populační farmakokinetický model imipenemu u kriticky nemocných

Pro tvorbu modelu byla použita demografická, klinická a farmakokinetická data z výše uvedené studie (viz kapitulu 4.1). Finální model (zahrnující jak populační farmakokinetický model, tak model zahrnující kovariáty) byl vytvořen na populaci 19 dospělých neoběžných kriticky nemocných pacientů s nozokomiální pneumonií, u kterých nebyla přítomna jaterní insuficience či selhávání ledvin.

Farmakokinetická analýza byla provedena v neparametrickém modelovacím balíčku PMetrics (Laboratory of Applied Pharmacokinetics and Bioinformatics, University of Southern California, Los Angeles, California, USA) [147] s využitím algoritmu neparametrické adaptivní sítě (non-parametric adaptive grid, NPAG) [148]. Na základě chování modelu při využití non-kompartmentové i jedno- a vícekompartmentové analýzy a s ohledem na literární data [149] byl nakonec zvolen dvoukompartmentový model, do kterého látka vstupuje kinetikou nultého řádu (intermitentní 30minutová, resp. 3hodinová infuze) a eliminace probíhá kinetikou prvního řádu, stejně jako přestup léčiva mezi kompartmenty, který je určen konstantami k_{pc} a k_{cp} .

Model byl konstruován iterativním procesem, při kterém byly jako kovariáty postupně přidávány jednotlivé demografické, biologické a klinické charakteristiky. Pokud daná kovariáta zlepšila predikci kinetiky imipenemu tímto modelem (testováno pomocí log likelihood [$P < 0,05$], Akaike information criterion [AIC], Bayesian information criterion [BIC] a pomocí observačních vs. predikčních grafů), byla do něj zahrnuta. Nevýznamné kovariáty byly vyloučeny.

Pro vyhodnocení vhodnosti modelu pro MCS byla použita metoda distribuční funkce normalizovaných chyb (normalised prediction distribution errors, npde) hodnotící shodu distribuce parametrů v simulované a zdrojové populaci. Pro MCS byl použit semiparametrický režim rozdělené (split) simulace, kdy je distribuce parametrů simulována pro každý podpůrný bod modelu, což lépe zachovává negaussovské rozložení parametrů v populaci pacientů.

4.2.2. Populační farmakokineticko-farmakodynamická analýza imipenemu

S využitím výše popsaného modelu byla v PMetrics provedena Monte Carlo simulace, která vygenerovala 10 000 unikátních koncentračních křivek po dosažení rovnovážného stavu pro každý z následujících dávkovacích režimů imipenemu: 0,5 g á 6 h,

0,5 g á 4 h, 0,75 g á 8 h, 0,75 g á 6 h, 1 g á 8 h a 1 g á 6 h (každý režim generovaný jak při podávání 30minutovou, tak 3hodinovou infuzí) a pro kontinuální infuzi v dávce 3 g/den. Tyto dávky byly vybrány tak, aby respektovaly maximální doporučené dávkování imipenemu podle registrační dokumentace [11]. Dávky, které nejsou dostupné na našem trhu (0,75 g), byly zvoleny za účelem ověření, zda a jaký význam by mohlo mít rozšíření portfolia o právě tyto dávky. Pro následnou farmakodynamickou analýzu byly použity koncentrace volných frakcí, přičemž u všech simulovaných pacientů byla použita jednotná hodnota vazebnosti imipenemu na bílkoviny plazmy 20 % [31].

Vzhledem ke stále rostoucí bakteriální rezistenci [150] a množícím se informacím o nutnosti využívat i off-label dávkování [108] byla pro srovnání provedena analýza také vyšších dávkovacích režimů s celkovou denní dávkou 6 g.

Následně byly ze získaných údajů vypočítány hodnoty pravděpodobnosti dosažení farmakokineticko-farmakodynamických cílů (probability of target attainment, PTA), a to jako procentuální počet pacientů, kteří dosáhnou predefinovaných PK/PD cílů při každém z testovaných dávkovacích režimů. Farmakokineticko-farmakodynamické cíle byly definovány jako 40 % $fT_{>MIC}$ a 100 % $fT_{>MIC}$. Dávkovací režim byl považován za optimální, pokud dosáhl hodnoty $PTA > 90$ %. Při analýze byl použit také PK/PD cíl 20 % $fT_{>MIC}$ k identifikaci dávkovacích režimů, které jsou (resp. nejsou) schopny zajistit alespoň „bakteriostatický účinek“. PTA se uvádí pro každou hodnotu MIC zvlášť, největší význam mají hodnoty pro breakpointy.

Distribuce hodnot MIC imipenemu u patogenů nejčastěji vyvolávajících HAP [151] byly získána z databáze Evropské komise pro testování antimikrobiální citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST; přístup 22. 5. 2016) [152], viz graf 5-F v kapitole 5.2.2.

Pro srovnání byla také použita lokální data získána během 6letého období (leden 2010 – prosinec 2015) od pacientů s HAP hospitalizovaných na KARIM VFN v Praze. Na základě těchto distribucí a hodnot PTA byly vypočítány hodnoty kumulativní pravděpodobnosti dosažení PK/PD cílů, tzv. cumulative fraction of response (CFR), kterých bylo dosaženo jednotlivými dávkovacími režimy, a to jako suma násobků hodnot PTA pro určitou hodnotu MIC (PTA_i) a frekvencí výskytů izolátů dané MIC (F_i)

$$CFR (\%) = \sum_{i=1}^n PTA_i \times F_i$$

5. Výsledky

5.1. Farmakokinetika a farmakodynamika imipenemu při empirické léčbě nozokomiální pneumonie u kriticky nemocných pacientů

Do studie bylo zahrnuto 22 pacientů; 2 pacienti ze skupiny B (bolusové podávání 1 g á 8 h) byli vyřazeni z důvodu porušení protokolu studie, u 1 pacienta ze skupiny E (podávání 0,5 g á 6 h 3hodinovou infuzí) byly hodnoty farmakokinetických parametrů identifikovány jako odlehlé, a nebyl proto zahrnut do farmakokinetické a farmakodynamické analýzy. Ve skupině E bylo více mužů v porovnání se skupinou B (90 % vs. 56 %), rozdíl však nebyl signifikantní ($P = 0,41$). Ostatní demografické údaje a klinické charakteristiky pacientů byly srovnatelné v obou skupinách (viz tabulku 5-A).

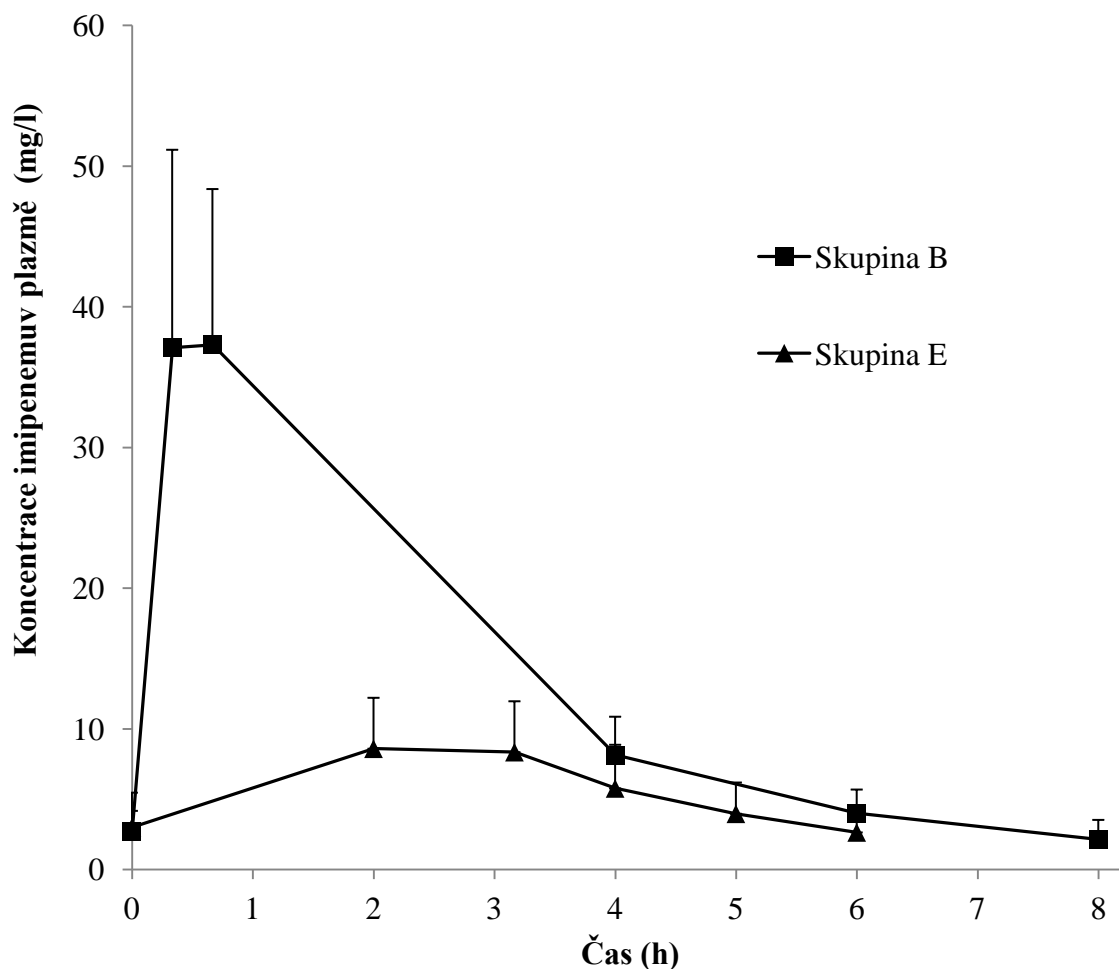
Tabulka 5-A. Demografické, biochemické a klinické charakteristiky pacientů

charakteristika	skupina B	skupina E	hodnota <i>P</i>
pohlaví (počet mužů/počet žen)	5/4	9/1	0,41
věk (roky)	57 ± 16	63 ± 21	0,49
hmotnost (kg)	72 ± 23	79 ± 11	0,40
výška (m)	1,68 ± 0,10	1,72 ± 0,11	0,45
BSA (m ²)	1,80 ± 0,32	1,92 ± 0,18	0,34
CL _{Cr} (ml/min)	84,7 ± 49,9	100,9 ± 82,0	0,64
CL _{Cr} (ml/min/1,73 m ²)	81,5 ± 40,3	88,1 ± 65,7	0,81
koncentrace albuminu v plazmě (mg/l)	22,3 ± 4,1	20,3 ± 4,1	0,36
SOFA skóre	10 ± 3	10 ± 5	0,84
APACHE II skóre	26 ± 6	29 ± 9	0,40
úmrtí během pobytu na JIP (%)	11	10	1,00

Data jsou vyjádřena jako průměrné hodnoty ± standardní odchylky, není-li uvedeno jinak. skupina B, imipenem podáván v dávce 1 g á 8 h ve 30minutové infuzi; skupina E, imipenem podáván v dávce 0,5 g á 6 h ve 3hodinové infuzi; BSA, povrch těla vypočtený podle DuBois & DuBois [153]; CL_{Cr}, odhadovaná clearance kreatininu podle Cockcrofta a Gaulta [154] absolutní a vztažená na povrch těla; SOFA skóre, Sepsis-related Organ Failure Assessment Score [155]; APACHE II skóre, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score [156]; JIP, jednotka intenzivní péče.

Průběh koncentračních křivek po podání standardní a prodloužené infuze imipenemu druhý den empirické léčby ukazuje graf 5-A.

Graf 5-A. Koncentrace imipenemu v plazmě při podávání standardní a prodloužené infuze



skupina B (■), imipenem v dávce 1 g á 8 h 30minutovou infuzí; skupina E (▲), imipenem v dávce 0,5 g á 6 h 3hodinovou infuzí

Hodnoty představují celkové koncentrace imipenemu v plazmě a jsou vyjádřeny jako průměr ± standardní odchylky, pro přehlednost znázorněna pouze pozitivní standardní odchylka

V následující tabulce jsou shrnuty farmakokinetické parametry imipenemu u obou skupin pacientů.

Tabulka 5-B. Farmakokinetické parametry imipenemu

parametr	skupina B	skupina E	hodnota <i>P</i>
C_{\min} (mg/l)	1,8 ± 1,4	2,2 ± 1,8	0,68
C_{\max} (mg/l)	44,2 ± 13,3	9,3 ± 3,5	<0,001
AUC ₀₋₂₄ (mg•h/l)	290,1 ± 90,7	128,7 ± 53,7	<0,001
$t_{1/2}$ (h)	1,79 ± 0,51	1,57 ± 0,48	0,36
k_{el} (h ⁻¹)	0,41 ± 0,09	0,49 ± 0,17	0,24
V_d (l)	28,7 ± 9,7	37,9 ± 10,9	0,08
V_d/kg (l/kg)	0,44 ± 0,19	0,49 ± 0,14	0,58
CL _{imp} (l/h)	11,4 ± 3,5	18,5 ± 7,8	0,03
CL _{imp} /m ² (l/h/m ²)	6,7 ± 2,9	9,5 ± 3,6	0,10

Data jsou vyjádřena jako průměrné hodnoty ± standardní odchylky. Tučně jsou zvýrazněny parametry signifikantně odlišné u obou skupin na hladině významnosti $P < 0,05$.

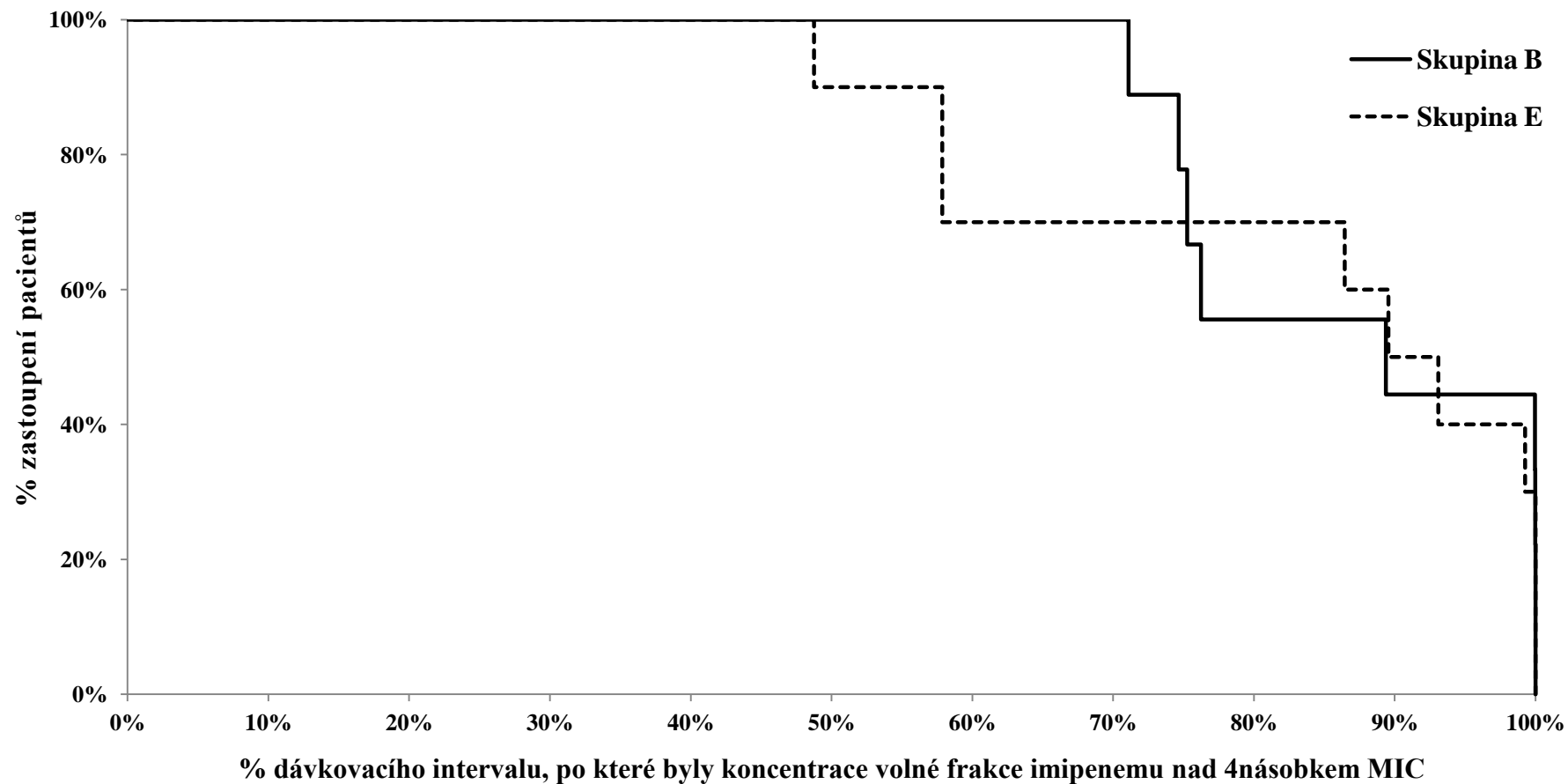
skupina B, dávkování 1 g á 8 h 30minutovou infuzí; skupina E, 0,5 g á 6 h 3hodinovou infuzí; C_{\min} , minimální koncentrace; C_{\max} , maximální koncentrace; AUC₀₋₂₄, plocha pod křivkou koncentrace v závislosti na čase 0 – 24 hodin; $t_{1/2}$, poločas eliminace, k_{el} , eliminační konstanta; V_d , distribuční objem; V_d/kg , distribuční objem vztažený na tělesnou hmotnost; CL_{imp}, celková clearance imipenemu; CL_{imp}/m², CL_{imp} vztažená na povrch těla

Oběma dávkovacími režimy bylo dosaženo srovnatelných hodnot farmakokineticko-farmakodynamických indexů pro cíl % $fT_{>MIC}$. Srovnáme-li však dosažené indexy pro agresivnější cíl (% $fT_{>4 \times MIC}$), rozdíly mezi skupinami jsou patrné a pro MIC ≥ 2 mg/l jsou signifikantní (viz graf 5-B a tabulku 5-C). Pro hodnotu MIC = 2 mg/l byla u všech pacientů ve skupině B koncentrace imipenemu nad cílovou hodnotou (tj. nad 4násobkem MIC) alespoň po 40 % dávkovacího intervalu, zatímco ve skupině E tohoto PK/PD cíle (40 % $fT_{>4 \times MIC}$ pro MIC = 2 mg/l) dosáhlo pouze 20 % pacientů. Navíc ve skupině E 70 % pacientů nedosáhlo vůbec cílových koncentrací. Pro hodnoty MIC = 4 mg/l všichni pacienti ve skupině B dosáhli alespoň k cílovým koncentracím (4 × MIC), u jednoho pacienta to bylo dokonce i po dobu delší než 40 % dávkovacího intervalu, ve skupině E těchto cílových koncentrací nebylo dosaženo u žádného pacienta.

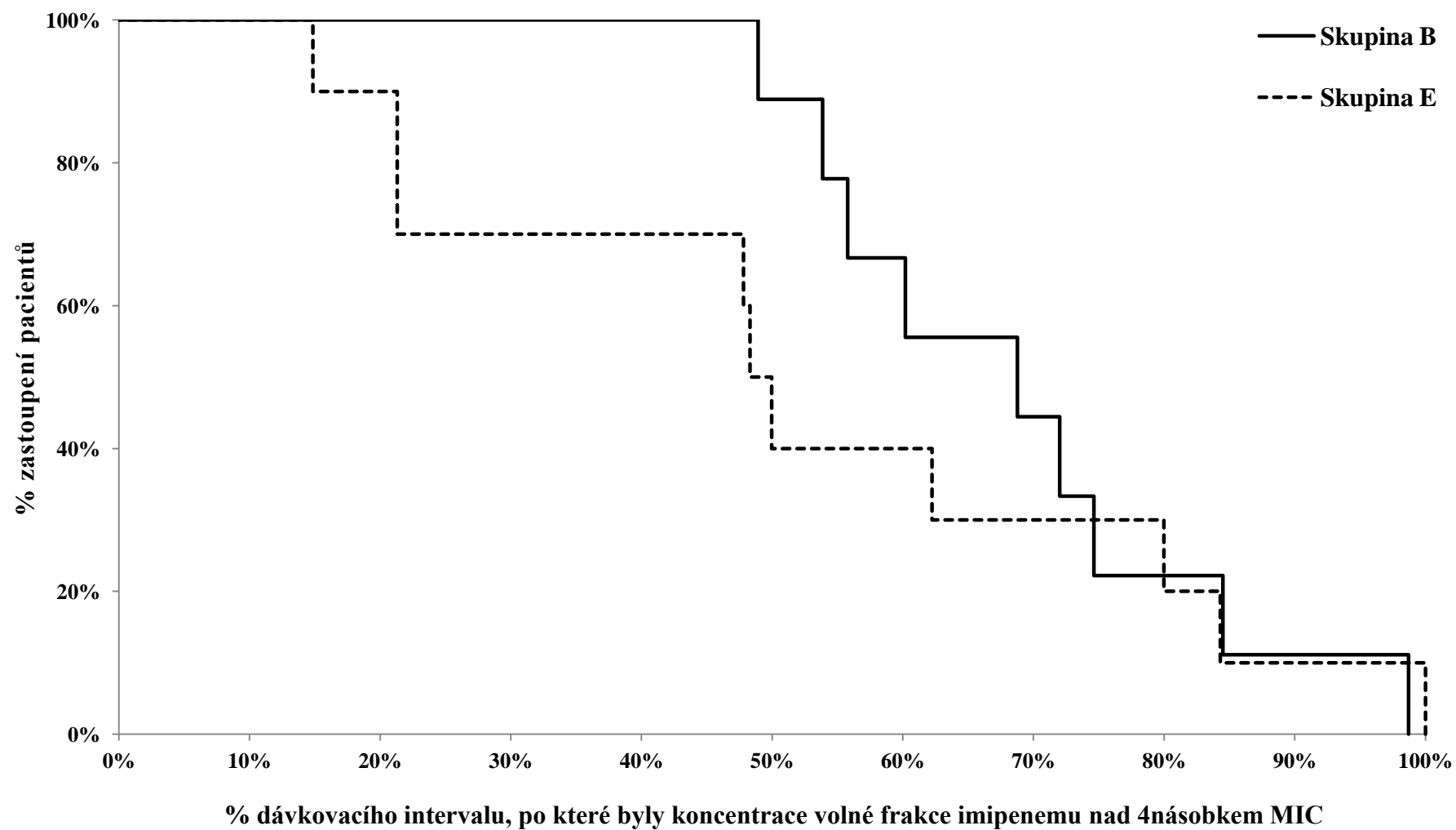
Graf 5-B. Frakce pacientů dosahující patřičné $\%fT_{>4 \times MIC}$

Graf uvádí procentuální podíl pacientů (osa y), u kterých byly koncentrace volné frakce imipenemu v plazmě nad 4násobkem dané MIC po patřičné % dávkovacího intervalu (osa x) při podávání 1 g á 8 h 30minutovou infuzí (skupina B) a 0,5 g á 6 h 3hodinovou infuzí (skupina E)

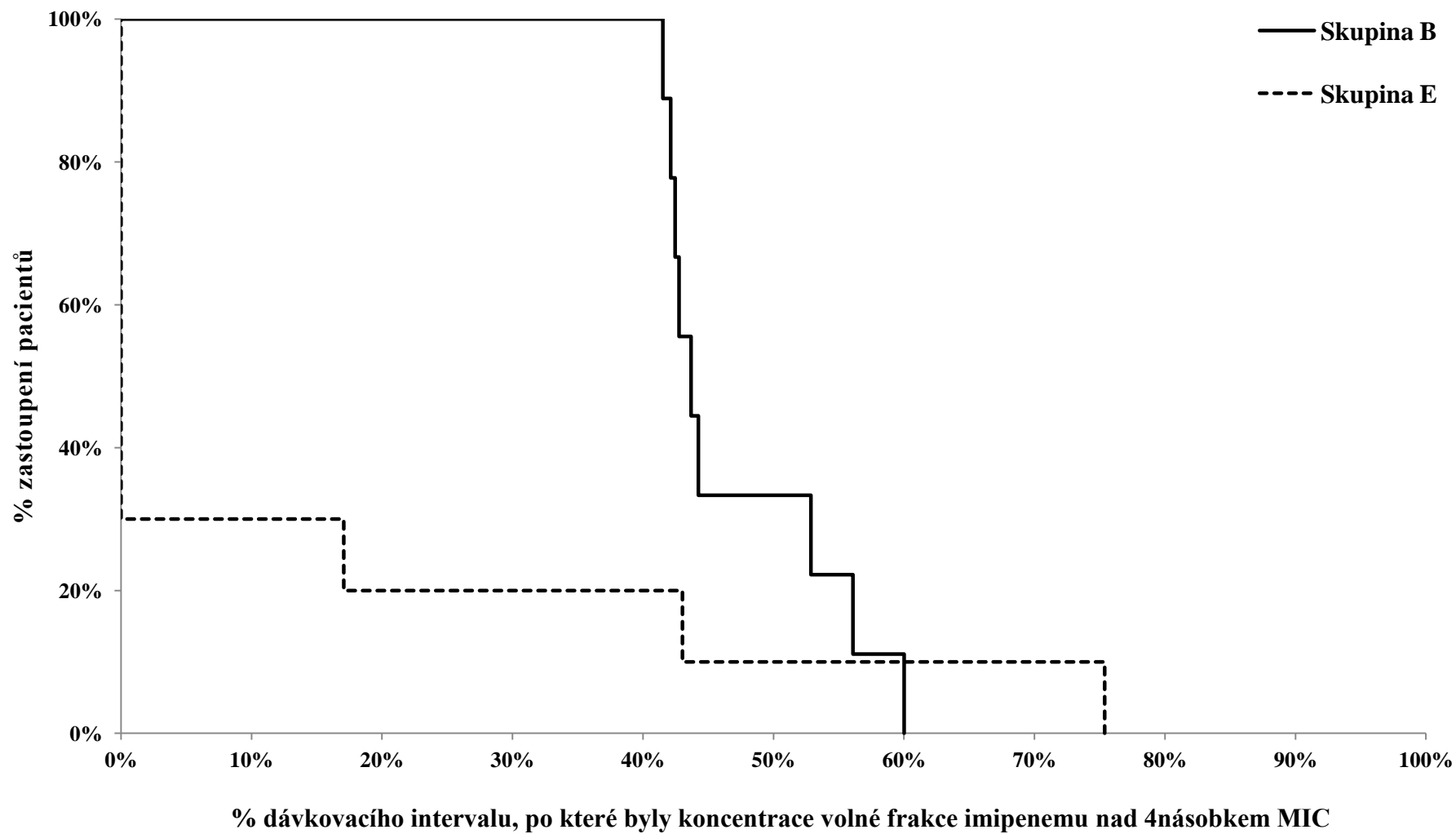
a) MIC = 0,5 mg/l



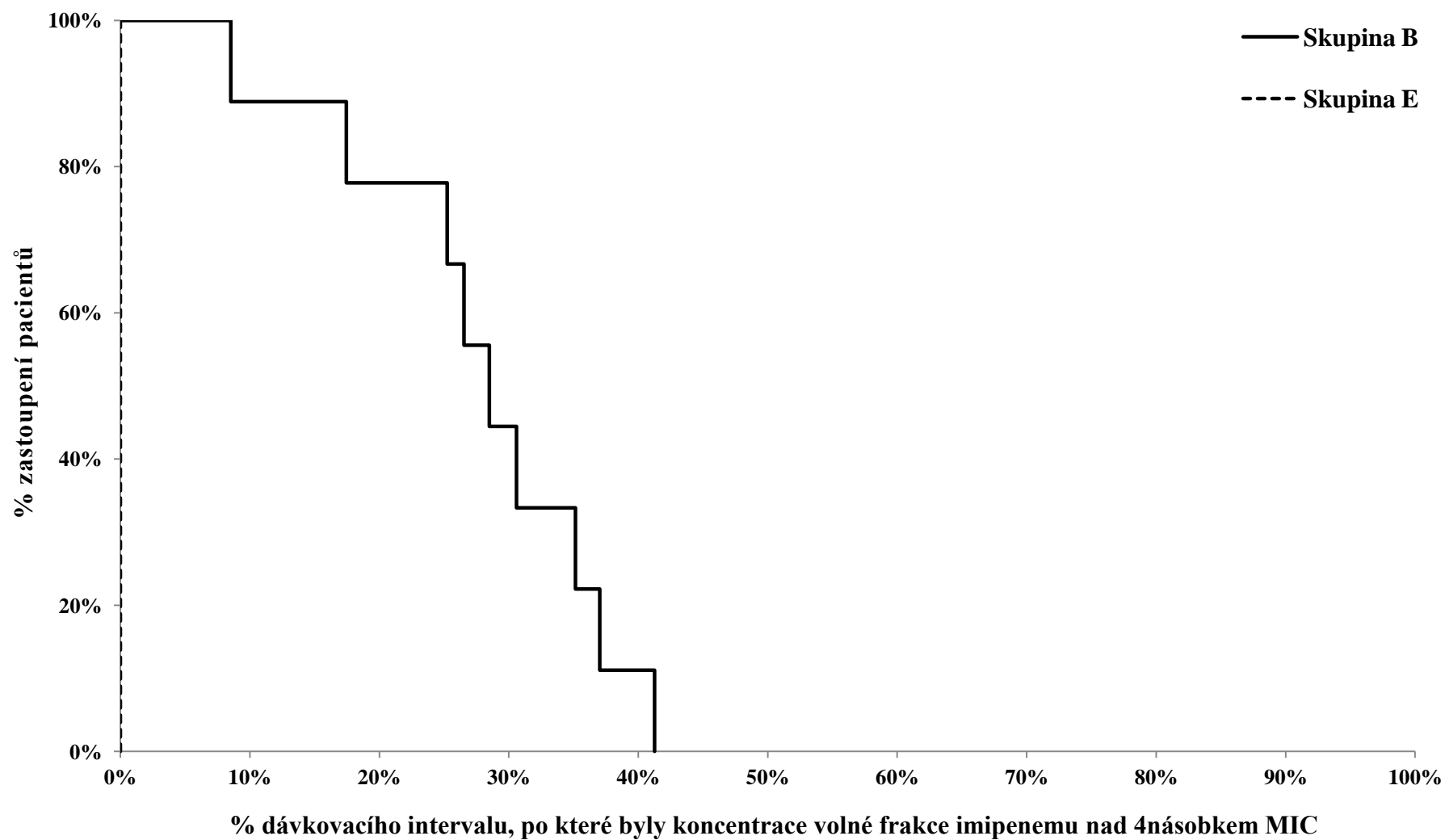
b) MIC = 1 mg/l



c) MIC = 2 mg/l



d) MIC = 4 mg/l



Tabulka 5-C. Farmakokineticko-farmakodynamické indexy imipenemu při podávání standardní infuzí a prodlouženou infuzí při nižší celkové dávce

parametr	skupina B	skupina E	hodnota <i>P</i>
% $fT_{>MIC}$			
MIC = 0,5 mg/l	100 ± 0,03	98,7 ± 2,5	0,17
MIC = 1 mg/l	98,3 ± 2,3	94,3 ± 10,2	0,30
MIC = 2 mg/l	87,4 ± 12,2	85,2 ± 17,6	0,77
MIC = 4 mg/l	68,6 ± 15,1	53,1 ± 27,3	0,17
% $fT_{>4 \times MIC}$			
MIC = 0,5 mg/l	87,4 ± 12,2	85,2 ± 17,6	0,77
MIC = 1 mg/l	68,6 ± 15,1	53,1 ± 27,3	0,17
MIC = 2 mg/l	47,3 ± 6,6	13,6 ± 24,5	0,001
MIC = 4 mg/l	27,8 ± 9,5	0 ± 0	<0,001

skupina B, standardní infuze (30minutová infuze dávek 1 g á 8 h); skupina E, prodloužená infuze (3hodinová infuze dávek 0,5 g á 6 h); MIC, minimální inhibiční koncentrace; % $fT_{>MIC}$, resp. % $fT_{>4 \times MIC}$, procento dávkovacího intervalu, po které koncentrace volné frakce imipenemu v plazmě přesahují hodnotu MIC, resp. 4násobek MIC. Tučně zvýrazněny jsou údaje se statisticky významným rozdílem ($P < 0,05$).

5.2. Populační farmakokinetika a farmakodynamika imipenemu

5.2.1. Populační farmakokinetický model imipenemu u kriticky nemocných

Základní charakteristiky zdrojové populace použité pro konstrukci modelu jsou shrnuty v tabulce 5-D. Hodnoty těchto parametrů byly mezi simulovanou a zdrojovou populací srovnatelné.

Finální model zahrnoval následující kovariáty: pohlaví, věk, tělesnou hmotnost, výšku, BSA a clearance kreatininu. Pro odhad clearance kreatininu byl použit vzorec dle Jelliffa [157], neboť měl v porovnání se vzorcem dle Cockcrofta a Gaulta lepší prediktivní schopnost. Hodnoty SOFA skóre nekorelovaly s hodnotami distribučního objemu centrálního kompartmentu (V_c) ani s eliminační konstantou k_{el} a jelikož přidání SOFA skóre do finálního modelu nezlepšilo predikci kinetiky imipenemu, nebyla tato kovariáta do modelu zahrnuta.

Prediktivní schopnost modelu byla velmi dobrá s determinačním koeficientem 0,84 a regresním koeficientem 0,9 (95% CI 0,86 – 0,98). Výsledky interní validace modelu ukazuje graf 5-C. Průměr vážených reziduálních chyb v závislosti na koncentraci byl statisticky nevýznamně odlišný od nuly.

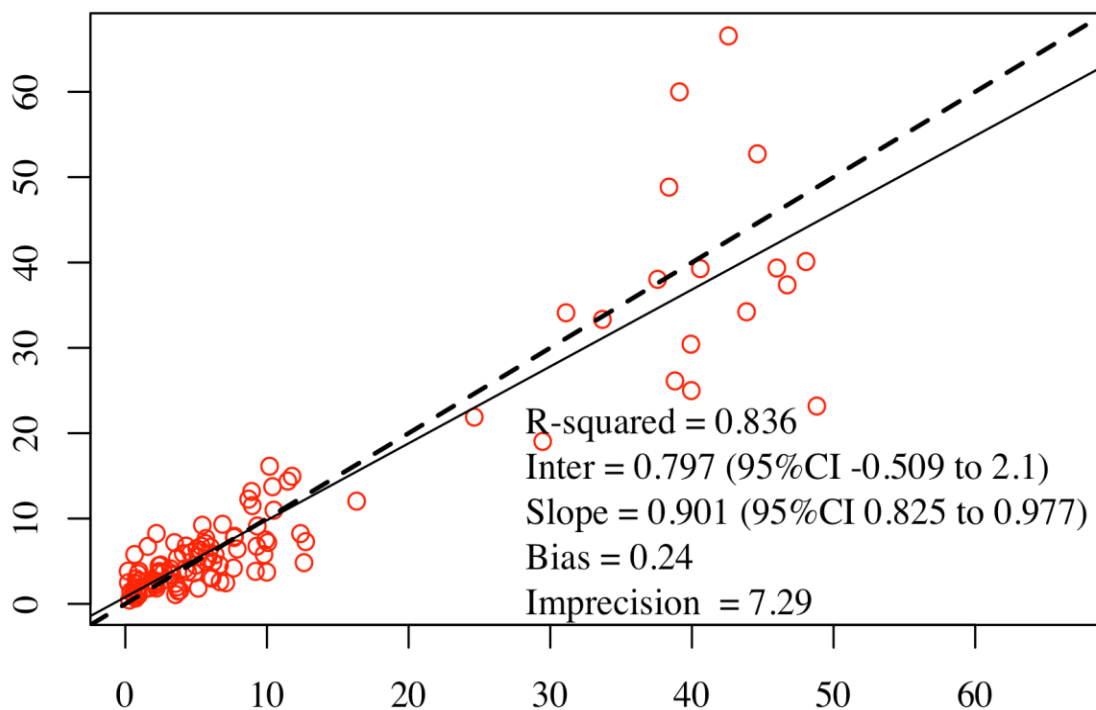
Tabulka 5-D. Kovariáty zdrojové populace

charakteristika	průměr ± standardní odchylka (není-li uvedeno jinak)
pohlaví (počet mužů/počet žen)	14/5
věk (roky)	60 ± 19
hmotnost (kg)	76 ± 18
výška (m)	1,70 ± 0,11
BSA (m ²)	1,86 ± 0,26
CL _{Cr} (ml/min)	93,2 ± 69,1

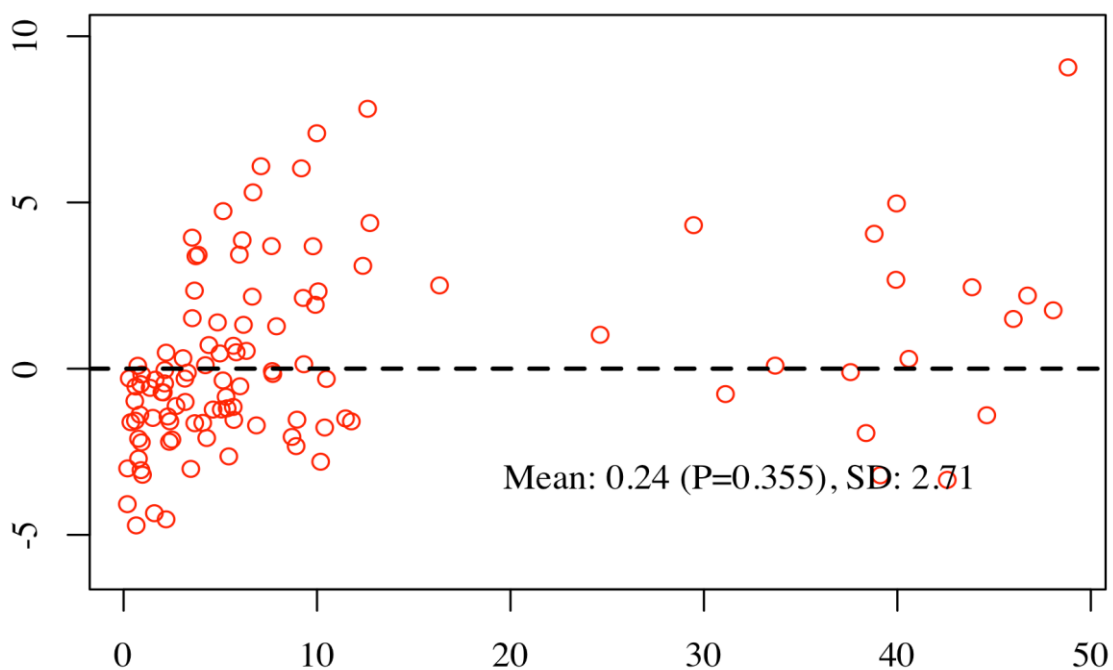
BSA, povrch těla vypočtený podle DuBois & DuBois [153]; CL_{Cr}, odhadovaná clearance kreatininu podle Jelliffa [157]

Graf 5-C. Interní validace modelu v programu PMetrics

- a) Populační observační vs. predikční graf zobrazuje vztah pozorovaných (osa y) a predikovaných (osa x) koncentrací v mg/l



- b) Populační vážené reziduální chyby (osa y) v závislosti na predikované koncentraci v mg/l (osa x)



V následující tabulce jsou uvedeny základní farmakokinetické parametry imipenemu v populaci generované pomocí Monte Carlo simulace (n = 10 000).

Tabulka 5-E. Populační farmakokinetické parametry imipenemu

parametr	průměr ± standardní odchylka
V_c (l)	18,39 ± 12,94
k_{el} (h^{-1})	1,24 ± 1,11
k_{cp} (h^{-1})	3,01 ± 2,15
k_{pc} (h^{-1})	8,62 ± 8,72
CL_{imp} (l/h)	13,83 ± 5,57

V_c , distribuční objem centrálního kompartmentu; k_{el} , eliminační konstanta; k_{cp} , konstanta rychlosti přesunu z centrálního do periferního kompartmentu; k_{pc} , konstanta rychlosti přesunu z periferního do centrálního kompartmentu; CL_{imp} , celková clearance imipenemu

5.2.2. Populační farmakokineticko-farmakodynamická analýza imipenemu

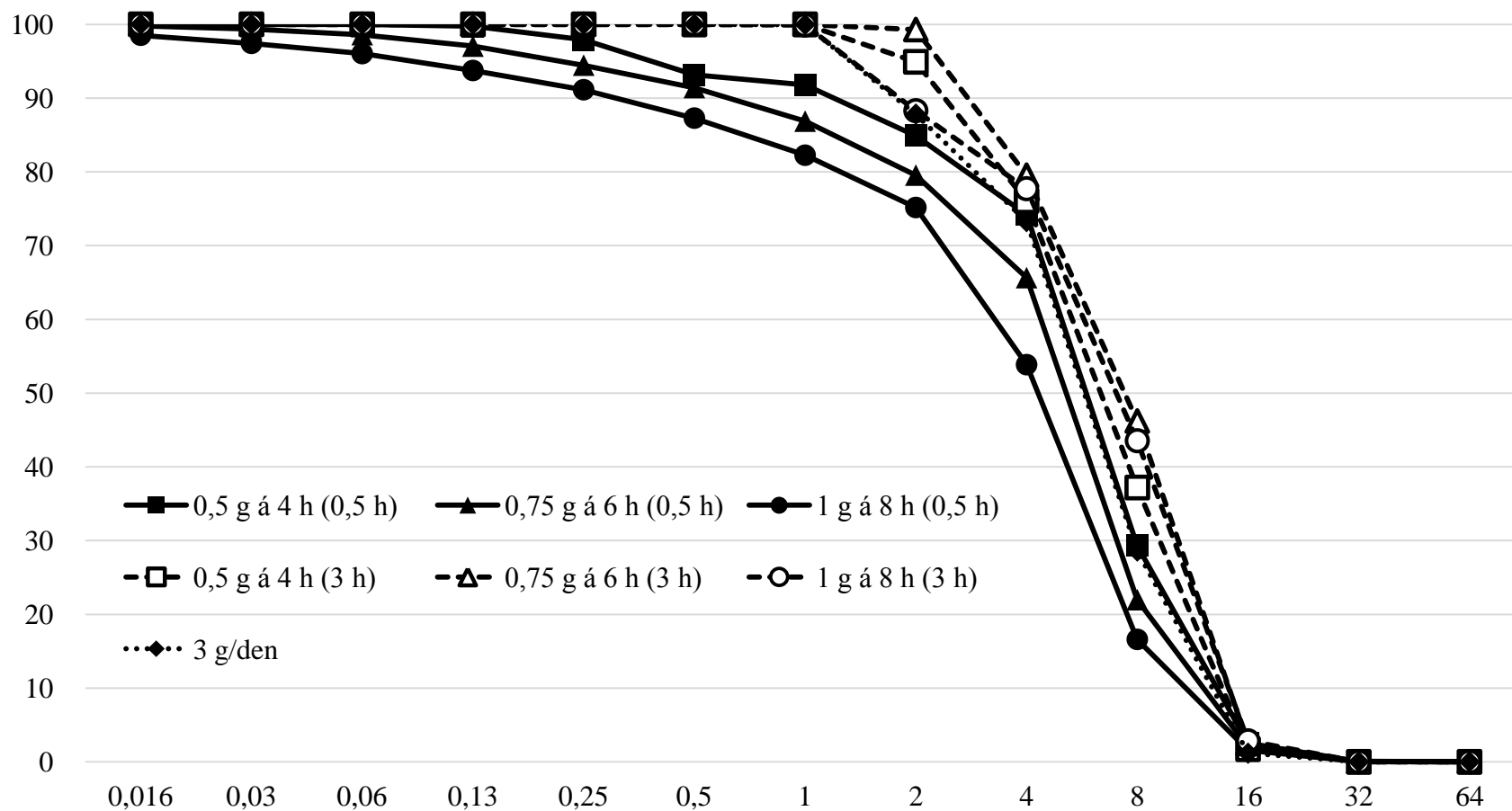
Hodnoty PTA, kterých bylo dosaženo standardními, prodlouženými a kontinuálními infuzemi o celkové denní dávce 3 g ukazuje graf 5-D. Jak je z něj patrné, hodnoty PTA jsou vyšší u prodloužených infuzí v porovnání se standardními infuzemi stejných dávek, a to pro oba studované farmakokineticko-farmakodynamické cíle. Hodnoty PTA pro nižší PK/PD cíl jsou u kontinuálních infuzí srovnatelné s těmi dosahovanými standardními infuzemi, ale pro agresivnější cíl 100 % $fT_{>MIC}$ je kontinuálními infuzemi dosaženo vyšších hodnot PTA v porovnání se standardními nebo prodlouženými infuzemi. Největší rozdíly mezi hodnotami PTA dosaženými různými dávkovacími režimy o stejné denní dávce byly při hodnotách MIC 1 mg/l a 2 mg/l.

Graf 5-E pak ukazuje hodnoty PTA, kterých bylo dosaženo vyšším dávkováním, a sice šesti gramy denně rozdělenými do několika dávek podávaných standardní nebo prodlouženou infuzí. Pro srovnání byly do analýzy a do grafu zahrnuty také kontinuální infuze o celkové denní dávce 4, 5 a 6 g. Toto dávkování překračuje maximální doporučené dávkování pro imipenem dle registrační dokumentace, a proto jsou grafy 5-D a 5-E záměrně vizuálně odlišné.

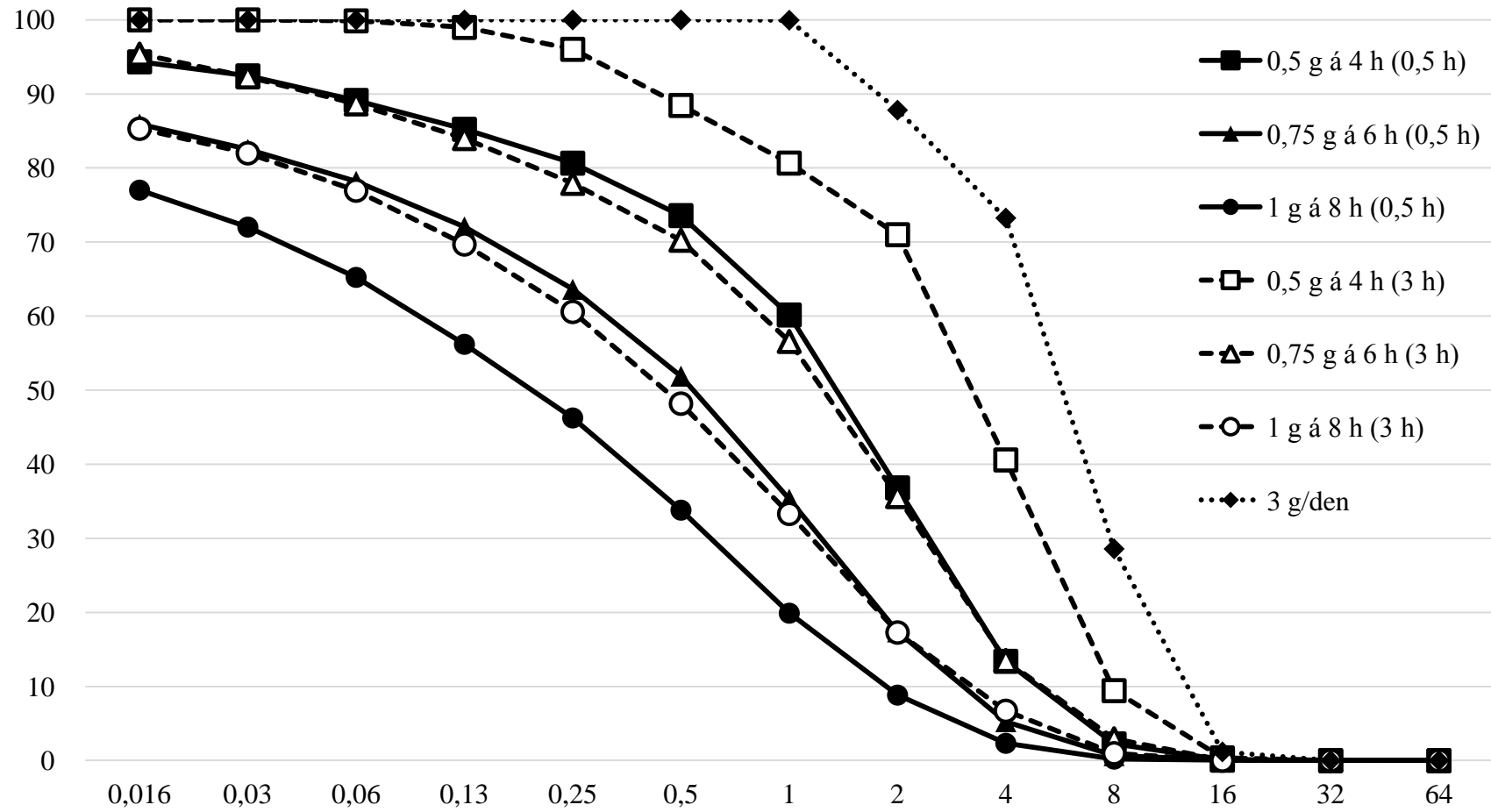
Graf 5-D. Pravděpodobnost dosažení farmakokineticko-farmakodynamického cíle (PTA)

Hodnoty PTA v % (osa y) pro odpovídající hodnoty MIC v mg/l (osa x) při podávání 3 g imipenemu denně standardní (plná čára s plnými znaky), prodlouženou (čárkovaně s prázdnými znaky) a kontinuální infuzí (tečkovaná linie). Hodnoty v závorkách udávají délku infuze.

a) pravděpodobnost dosažení cíle 40 % $fT_{>MIC}$



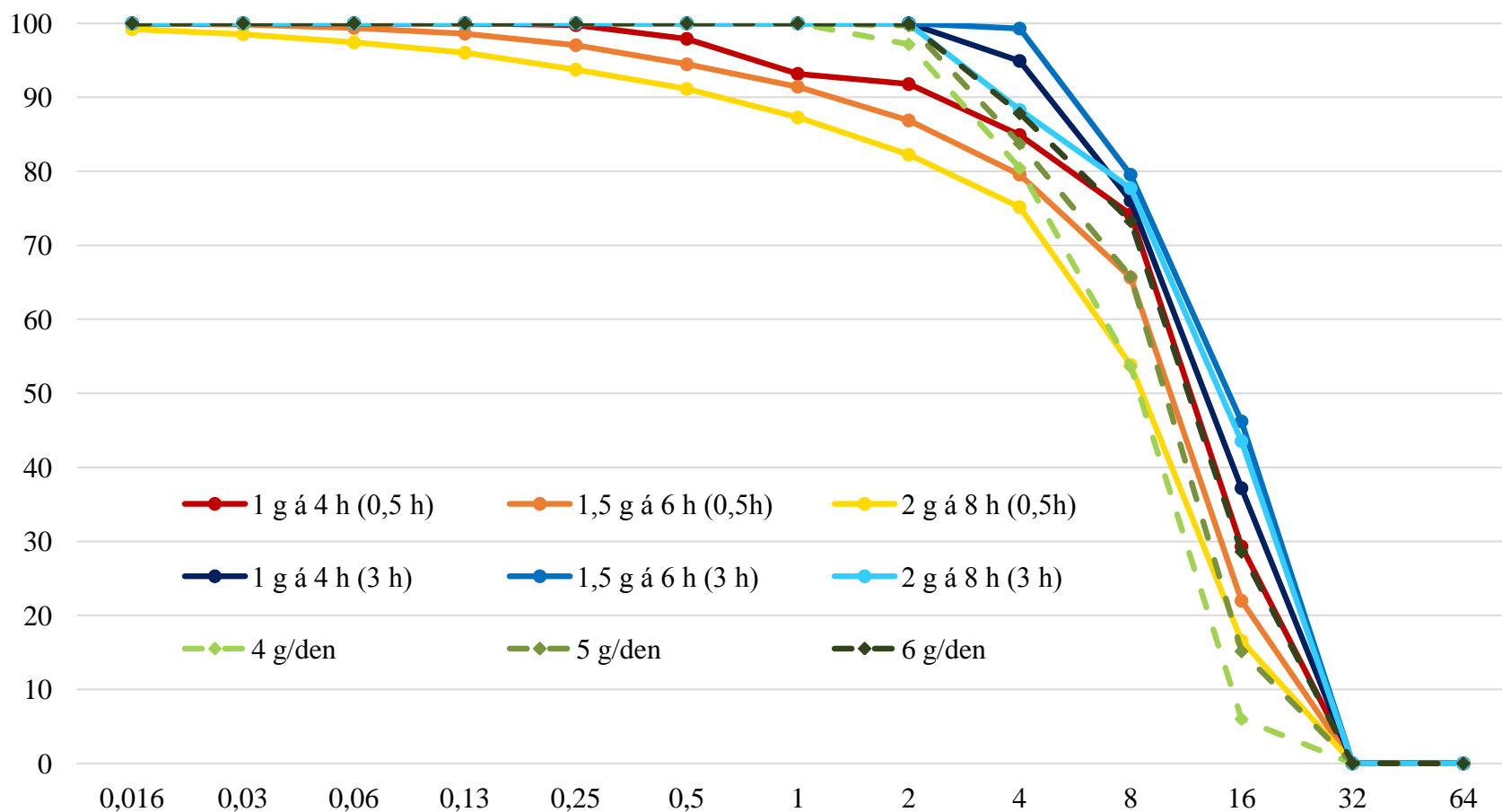
b) pravděpodobnost dosažení cíle 100 % $fT_{>MIC}$



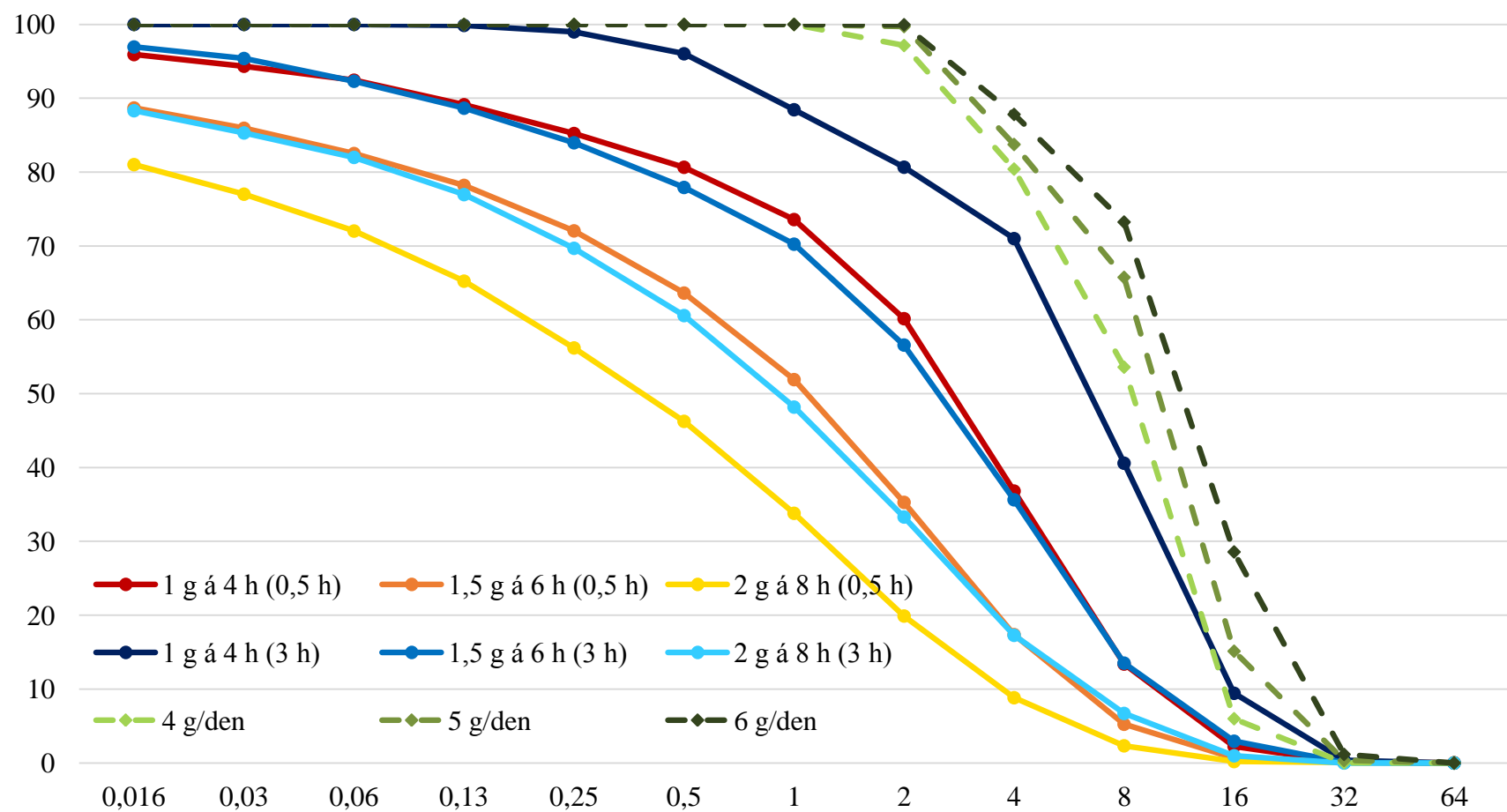
Graf 5-E. Pravděpodobnost dosažení cíle (PTA) při vysokém dávkování

Hodnoty PTA v % (osa y) pro odpovídající hodnoty MIC v mg/l (osa x) při podávání imipenemu o celkové denní dávce 6 g standardní (žlutočerveně) a prodlouženou infuzí (modře) a při podávání kontinuálně (zeleně) v dávce 4 až 6 g/denně. Hodnoty v závorkách udávají délku infuze.

a) pravděpodobnost dosažení cíle 40 % $fT_{>MIC}$



b) pravděpodobnost dosažení cíle 100 % $fT_{>MIC}$



Nejvyšší hodnoty MIC, při kterých bylo jednotlivými dávkovacími režimy stále ještě dosaženo optimálních hodnot PTA ($\geq 90\%$), a které bychom tak mohli považovat za farmakokineticko-farmakodynamický breakpoint [158] pro dané dávkování, jsou prezentovány v následující tabulce.

Tabulka 5-F. Farmakokineticko-farmakodynamické breakpointy

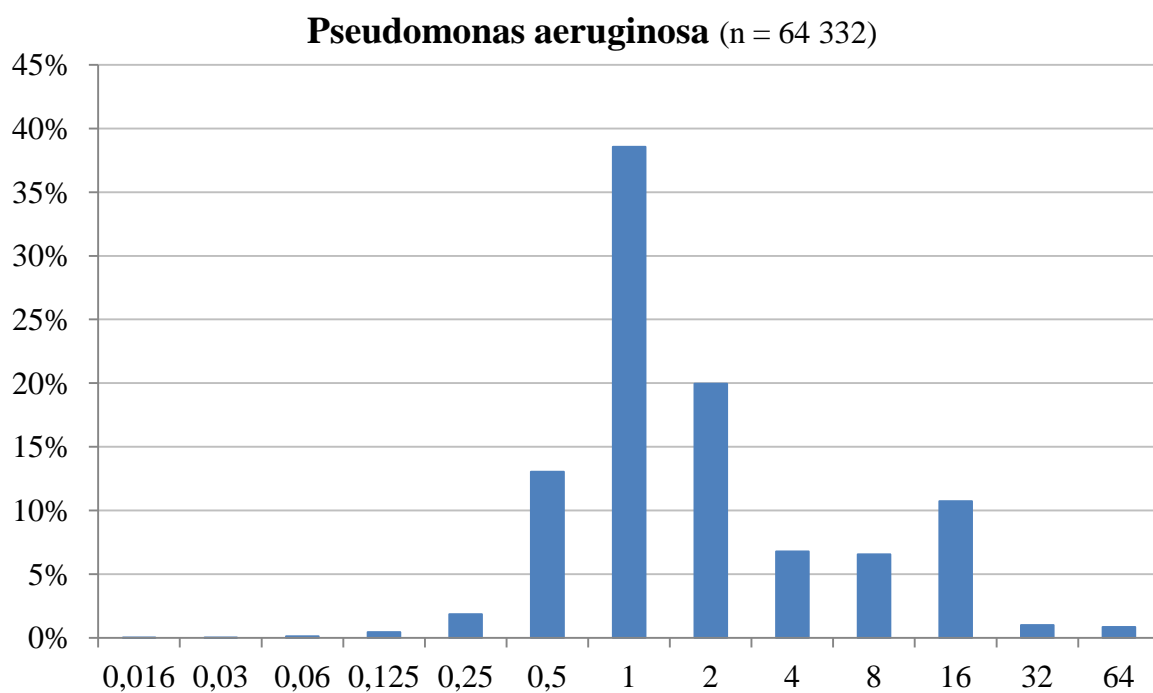
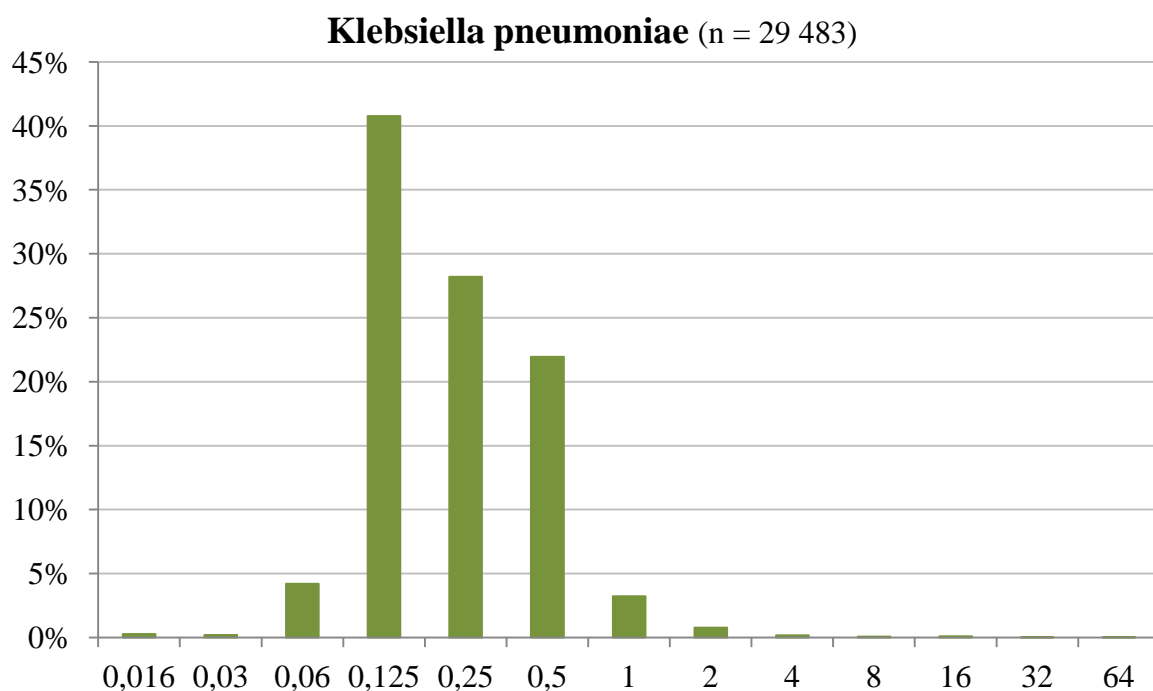
Data představují maximální hodnoty minimálních inhibičních koncentrací (MIC), při kterých bylo jednotlivými dávkovacími režimy dosaženo hodnoty PTA $\geq 90\%$ pro jednotlivé cíle

dávkovací režim (délka infuze)	maximální hodnota MIC (mg/l) s PTA $\geq 90\%$ pro PK/PD cíl:	
	40 % $fT_{>MIC}$	100 % $fT_{>MIC}$
0,5 g á 6 h (0,5 h)	0,25	N/A
0,5 g á 6 h (3 h)	1	0,03
0,5 g á 4 h (0,5 h)	1	0,03
0,5 g á 4 h (3 h)	2	0,25
0,75 g á 8 h (0,5 h)	0,125	N/A
0,75 g á 8 h (3 h)	1	N/A
0,75 g á 6 h (0,5 h)	0,5	N/A
0,75 g á 6 h (3 h)	2	0,03
1 g á 8 h (0,5 h)	0,25	N/A
1 g á 8 h (3 h)	1	N/A
1 g á 6 h (0,5 h)	0,5	N/A
1 g á 6 h (3 h)	2	0,06
3 g/den (CI)	1	1

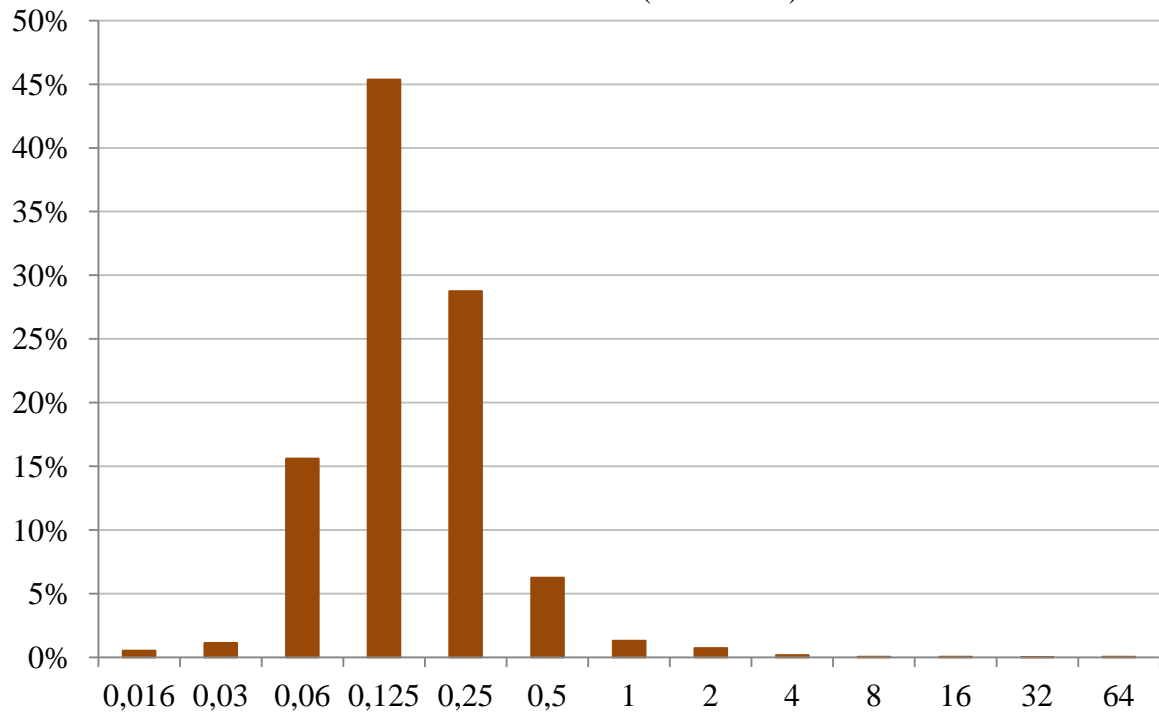
PTA, probability of target attainment, pravděpodobnost dosažení PK/PD cíle; PK/PD, farmakokineticko-farmakodynamický; CI, kontinuální infuze; N/A, dávkovacím režimem nebylo dosaženo hodnoty PTA $\geq 90\%$ u žádné z testovaných hodnot MIC

Následující grafy ukazují distribuci hodnot MIC u nejčastějších původců nozokomiálních pneumonií podle databáze EUCAST (přístup dne 22. 5. 2016), které byly použity pro výpočet hodnot CFR. Data jsou prezentována jako % zastoupení kmenů dané hodnoty minimální inhibiční koncentrace uvedené v mg/l.

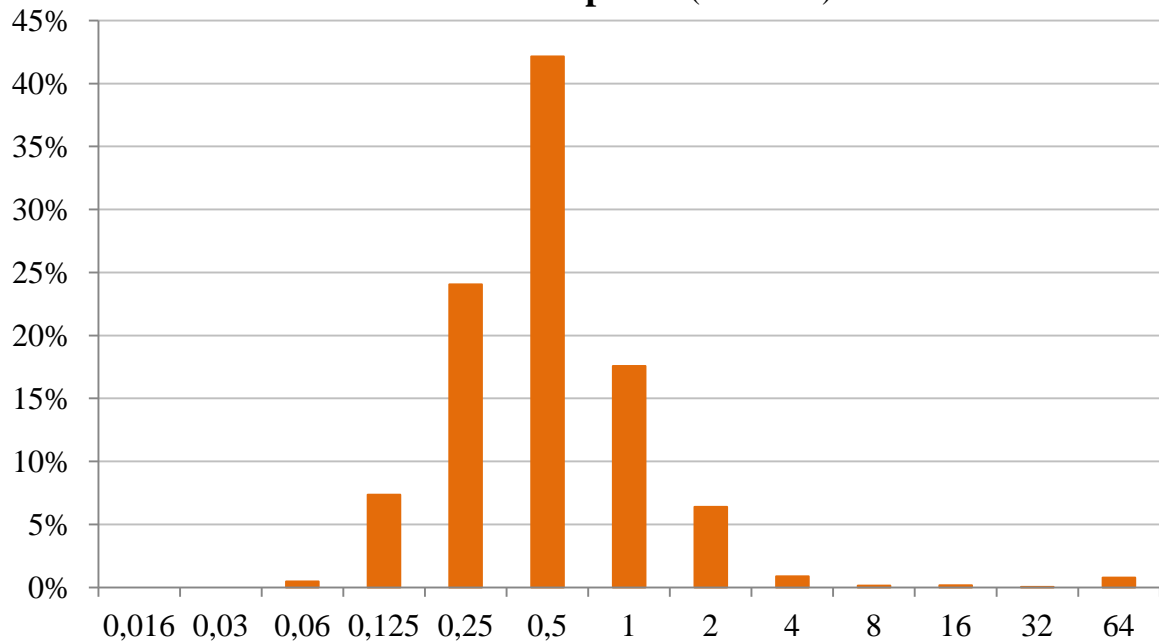
Graf 5-F. Distribuce hodnot MIC imipenemu u nejčastějších bakteriálních původců HAP podle databáze EUCAST

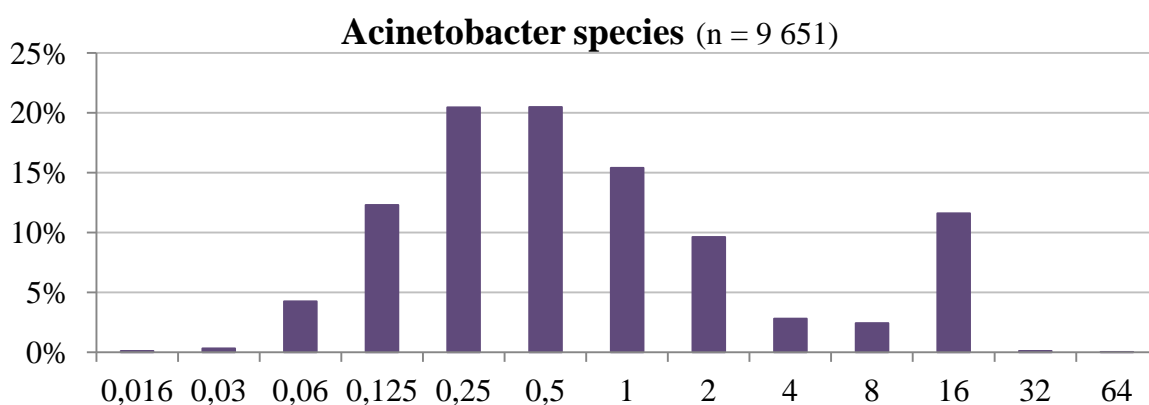
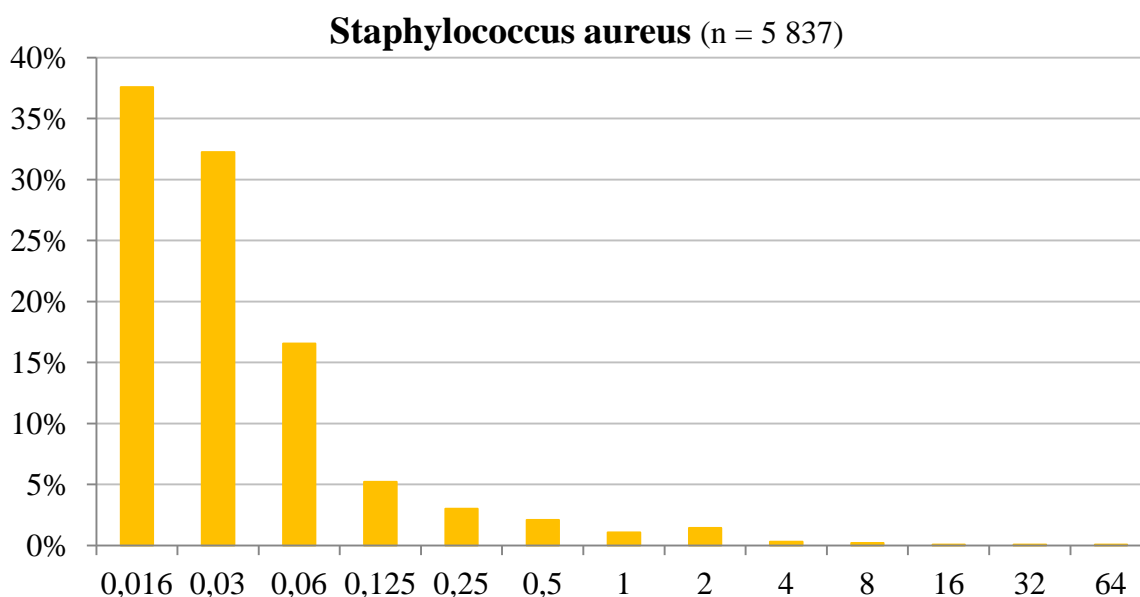


Escherichia coli (n = 16 673)



Enterobacter species (n = 9 716)





Hodnoty CFR vypočítané podle údajů z databáze EUCAST umožní srovnávání výsledků naší analýzy s publikovanými studiemi. Pro klinickou praxi je však důležitější znát pravděpodobnost dosažení PK/PD cílů daným dávkovacím režimem s ohledem na lokální epidemiologickou situaci. Proto byly také vypočítány hodnoty CFR s využitím dat o distribuci hodnot MIC imipenemu z databáze Klinické mikrobiologie VFN v Praze.

Během 6letého období 2010 – 2015 bylo vykultivováno z endotracheálního aspirátu nebo z tekutiny získané bronchoalveolární laváží u pacientů s HAP hospitalizovaných na KARIM VFN v Praze celkem 555 unikátních bakteriálních izolátů, u kterých byla stanovena citlivost ke karbapenemům. Mezi nejčastější patogeny patřily *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterobacter species* a *Acinetobacter species* (četnost výskytu nejčastějších patogenů a procentuální zastoupení kmenů citlivých k imipenemu jsou uvedeny v tabulce 5-G).

Tabulka 5-G. Nejčastější etiologická agens nozokomiálních pneumonií

Data představují agens izolovaná s frekvencí $\geq 5\%$ u pacientů s nozokomiální pneumonií hospitalizovaných na KARIM VFN v Praze. Citlivost kmenů určena podle kritérií EUCAST

patogen (počet izolátů; celkem 555)	% zastoupení citlivých kmenů
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (185)	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (106)	48,1
<i>Staphylococcus aureus</i> (106)	85,8
<i>Escherichia coli</i> (64)	100
<i>Enterobacter spp.</i> (51)	100
<i>Acinetobacter spp.</i> (30)	100

Hodnoty MIC byly stanoveny pomocí Etestu (AB Biodisk, Švédsko) provedeného podle doporučení výrobce. Pro kmeny *S. aureus* nebyly hodnoty MIC k dispozici, neboť výsledky testování citlivosti se u tohoto patogena uvádí jako “citlivý” nebo “rezistentní” na základě citlivosti vůči oxacilinu, a proto nebyl do následující analýzy zahrnut. V naší PK/PD analýze byla nakonec použita data z celkového počtu 436 izolátů.

V tabulce 5-H jsou uvedeny hodnoty CFR pro PK/PD cíle 40 % $fT_{>MIC}$ a 100 % $fT_{>MIC}$, kterých bylo dosaženo jednotlivými dávkovacími režimy (při respektování maximálních dávek dle registrační dokumentace) vůči bakteriálním patogenům nejčastěji vyvolávajícím HAP s využitím distribuce hodnot MIC z databáze EUCAST. Pouze u *E. coli* a *S. aureus* dosáhly všechny dávkovací režimy se standardními (30minutovými) infuzemi hodnoty CFR $\geq 90\%$ pro konzervativnější cíl (40 % $fT_{>MIC}$). U prodloužených a kontinuálních infuzí byly hodnoty CFR vyšší a dosahovaly u většiny patogenů $\geq 97\%$ s výjimkou *P. aeruginosa* a *Acinetobacter spp.*, u kterých dosáhly nanejvýše hodnot 85,5 %, resp. 88,4 %.

Pro vyšší PK/PD cíl (100 % $fT_{>MIC}$) byly opět hodnoty CFR vyšší u prodloužených infuzí oproti ekvivalentním dávkám podávaným standardními 30minutovými infuzemi, nicméně pouze kontinuální infuze dosáhly hodnot CFR $\geq 90\%$ alespoň u některých patogenů.

V tabulce 5-I jsou pak uvedeny hodnoty CFR, které byly vypočítány s využitím lokálních mikrobiologických údajů.

Tabulka 5-H. Cumulative fraction of response (CFR)

Data jsou prezentována jako hodnoty CFR (vyjádřeny v procentech), kterých bylo dosaženo jednotlivými dávkovacími režimy imipenemu vůči uvedeným patogenům podle distribucí hodnot MIC z databáze EUCAST [152].

a) $\geq 40\% fT_{>MIC}$

dávkovací režim (délka infuze)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterobacter species</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Acinetobacter species</i>
0,5 g á 6 h (0,5 h)	92,6	63,9	94,1	87,0	97,3	74,8
0,5 g á 4 h (0,5 h)	97,2	74,2	98,4	92,9	99,0	81,5
0,75 g á 8 h (0,5 h)	89,4	61,1	91,2	83,5	95,1	71,9
0,75 g á 6 h (0,5 h)	94,4	69,8	95,8	89,8	98,0	78,3
1 g á 8 h (0,5 h)	90,9	65,3	92,5	85,8	96,0	74,6
1 g á 6 h (0,5 h)	95,4	73,8	96,6	91,3	98,5	80,8
0,5 g á 6 h (3 h)	99,6	76,8	99,7	97,8	99,3	84,0
0,5 g á 4 h (3 h)	99,7	80,8	99,8	98,4	99,5	85,8
0,75 g á 8 h (3 h)	99,6	76,1	99,7	97,3	99,2	83,6
0,75 g á 6 h (3 h)	99,8	82,6	99,8	98,7	99,6	86,6
1 g á 8 h (3 h)	99,7	80,1	99,7	98,0	99,4	85,5
1 g á 6 h (3 h)	99,8	85,5	99,9	98,9	99,7	88,4
3 g/den (CI)	99,7	78,6	99,7	97,9	99,4	84,7

CI, kontinuální infuze

b) $\geq 100\% fT_{>MIC}$

dávkovací režim (délka infuze)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterobacter species</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Acinetobacter species</i>
0,5 g á 6 h (0,5 h)	57,3	18,6	63,1	41,9	76,3	37,0
0,5 g á 4 h (0,5 h)	80,1	43,2	83,0	70,1	89,7	59,5
0,75 g á 8 h (0,5 h)	42,4	11,6	48,2	28,7	65,5	26,3
0,75 g á 6 h (0,5 h)	63,7	25,9	68,4	50,2	79,3	43,5
1 g á 8 h (0,5 h)	47,2	15,2	52,6	33,9	68,4	30,4
1 g á 6 h (0,5 h)	67,4	31,3	71,6	55,3	81,1	47,8
0,5 g á 6 h (3 h)	73,3	32,5	77,4	60,3	87,1	51,4
0,5 g á 4 h (3 h)	94,8	62,6	96,9	87,2	98,3	75,3
0,75 g á 8 h (3 h)	56,5	19,8	62,2	41,9	76,2	37,1
0,75 g á 6 h (3 h)	77,9	41,2	81,3	67,3	89,7	57,5
1 g á 8 h (3 h)	61,0	24,7	66,1	47,5	78,4	41,6
1 g á 6 h (3 h)	80,7	47,2	83,6	71,5	91,1	61,5
3 g/den (CI)	99,7	78,6	99,7	97,9	99,4	84,7

CI, kontinuální infuze

Tabulka 5-I. Cumulative fraction of response (CFR) na základě lokálních mikrobiologických dat

Data jsou vyjádřena jako hodnoty CFR (v %), kterých bylo dosaženo jednotlivými dávkovacími režimy imipenemu vůči uvedeným patogenům.

K výpočtu byla použita data o distribuci hodnot MIC u bakteriálních izolátů od pacientů s HAP z databáze Klinické mikrobiologie VFN v Praze

a) $\geq 40\% f_{T > MIC}$

dávkovací režim (délka infuze)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterobacter species</i>	<i>Acinetobacter species</i>
0,5 g á 6 h (0,5 h)	90,3	39,5	93,8	93,5	91,6
0,5 g á 4 h (0,5 h)	94,9	44,2	98,3	97,7	96,3
0,75 g á 8 h (0,5 h)	86,7	38,0	90,7	90,3	88,3
0,75 g á 6 h (0,5 h)	92,5	41,8	95,5	95,2	93,6
1 g á 8 h (0,5 h)	88,6	39,6	92,1	91,8	89,9
1 g á 6 h (0,5 h)	93,6	43,8	96,4	96,0	94,7
0,5 g á 6 h (3 h)	99,9	47,1	100	100	100
0,5 g á 4 h (3 h)	99,9	48,0	100	100	100
0,75 g á 8 h (3 h)	99,7	46,3	100	100	99,9
0,75 g á 6 h (3 h)	100	48,5	100	100	100
1 g á 8 h (3 h)	99,9	47,6	100	100	100
1 g á 6 h (3 h)	100	50,2	100	100	100
3 g/den (CI)	99,9	47,3	100	100	100

CI, kontinuální infuze

b) $\geq 100\% f_{T > MIC}$

dávkovací režim (délka infuze)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterobacter species</i>	<i>Acinetobacter species</i>
0,5 g á 6 h (0,5 h)	47,6	11,7	60,9	59,5	52,7
0,5 g á 4 h (0,5 h)	75,4	27,8	82,3	81,7	78,1
0,75 g á 8 h (0,5 h)	33,1	7,2	45,4	44,4	37,7
0,75 g á 6 h (0,5 h)	55,8	16,5	66,8	65,7	60,0
1 g á 8 h (0,5 h)	38,6	9,5	50,1	49,2	42,9
1 g á 6 h (0,5 h)	60,6	19,9	70,2	69,2	64,2
0,5 g á 6 h (3 h)	66,4	20,9	76,2	75,3	70,2
0,5 g á 4 h (3 h)	90,7	38,6	96,7	95,8	93,1
0,75 g á 8 h (3 h)	47,3	12,5	59,9	58,7	52,1
0,75 g á 6 h (3 h)	72,6	26,3	80,3	79,6	75,5
1 g á 8 h (3 h)	52,7	15,6	64,1	63,0	57,0
1 g á 6 h (3 h)	76,1	29,8	82,7	82,1	78,6
3 g/den (CI)	99,9	47,3	100	100	100

CI, kontinuální infuze

6. Diskuze

U pacientů v intenzivní péči představují infekce závažné komplikace základního onemocnění, které prodlužují trvání a zhoršují průběh hospitalizace a zvyšují mortalitu pacientů [159]. Nozokomiální pneumonie vzhledem k nepříznivé epidemiologické situaci zůstává jednou z nejobávanějších nemocničních infekcí [160]. Včasná a adekvátní antibiotická terapie má zásadní vliv na prognózu pacientů [159]. Empirická antibiotická léčba musí respektovat lokální epidemiologická data. Navíc by však měla při volbě dávkování brát v úvahu možné změny farmakokinetiky antibiotik u cílové skupiny pacientů [97].

Farmakokinetika beta-laktamů se liší u pacientů léčených na JIP v porovnání s populací zdravých dobrovolníků a obvykle vykazuje značnou interindividuální variabilitu [161]. Couffignal et al. například reportovali ve své populační farmakokinetické studii s pacienty hospitalizovanými na JIP s nozokomiální pneumonií hodnoty celkové clearance imipenemu 13,2 l/h a distribuční objem imipenemu 20,4 l. Také řada dalších studií uváděla hodnoty distribučního objemu imipenemu přibližně dvojnásobné oproti hodnotám pozorovaným u zdravých dobrovolníků [162–164], což je v souladu s našimi výsledky (viz kapitolu 5.1.).

Ostatní farmakokinetické parametry imipenemu byly taktéž v naší studii srovnatelné s hodnotami uváděnými jinými autory s podobnými kohortami pacientů, i když někteří autoři uváděli nižší hodnoty distribučního objemu, celkové clearance nebo poločasu eliminace imipenemu, což by mohlo být způsobeno rozdíly v závažnosti onemocnění a/nebo demografických charakteristikách studovaných populací [149, 161], případně delším trvání studie (≥ 72 h) [165].

Výsledky naší studie tak potvrzují, že farmakokinetika léčiv může být u kriticky nemocných pacientů velmi odlišná oproti populaci zdravých dobrovolníků nebo méně závažně nemocných pacientů. Doporučená dávkování, která vycházejí ze studií, ve kterých kriticky nemocní nebyli zahrnuti, pak pro tuto populaci nemusí být optimální.

Naše data dále ukazují, že pacienti ve skupině, které byl podáván imipenem prodlouženou infuzí (v dávce 0,5 g á 6 h, skupina E), měli signifikantně vyšší clearance imipenemu v porovnání se skupinou, které byl imipenem podáván standardní 30minutovou infuzí (v dávce 1 g á 8 h, skupina B). Tento rozdíl nebyl statisticky významný při srovnání clearance vztažené na povrch těla, a patrně tak byl způsoben určitou rozdílností obou skupin pacientů, které se nelze při randomizaci zcela vyhnout. Vyšší hodnoty celkové

clearance imipenemu u skupiny E nicméně mohly ovlivnit výsledky naší farmakodynamické analýzy a podhodnotit tak potenciální benefit prodloužených infuzí.

Karbapenemy se stejně jako ostatní beta-laktamy vyznačují účinkem závislým na čase. Parametr, který nejlépe predikuje jejich účinnost, je doba, po kterou jejich nevázané koncentrace převyšují hodnoty MIC patogena ($fT_{>MIC}$) [4]. Podávání beta-laktamů prodlouženými (nebo kontinuálními) infuzemi v poslední době narůstá na popularitě, neboť jde o strategii, pomocí níž může být dosaženo vyšších hodnot $fT_{>MIC}$ než při podávání standardními infuzemi [166].

Ačkoli byla provedena již řada studií srovnávajících outcome pacientů při podávání beta-laktamů standardními a prodlouženými infuzemi, jednoznačný klinický benefit prodloužených infuzí nebyl prokázán [167]. V naší farmakokinetické studii jsme se proto zaměřili na jinou otázku, a sice zda u kriticky nemocných pacientů s nozokomiální pneumonií podávání nižší dávky imipenemu prodlouženou infuzí povede ke srovnatelným farmakokinetickým a farmakodynamickým parametrům, jako podávání vyšší dávky standardní 30minutovou infuzí.

Jelikož otázka cílových koncentrací při terapii beta-laktamy nebyla zatím jednoznačně zodpovězena [111] (viz kapitolu 2.4.1.), v naší farmakokinetické studii jsme porovnávali schopnost dosažení jak konzervativnějšího ($fT_{>MIC}$), tak agresivnějšího farmakokineticko-farmakodynamického cíle ($fT_{>4 \times MIC}$). V následující populační farmakokinetické a farmakodynamické analýze jsme pak s ohledem na publikovanou literaturu [162, 168, 169] volili stejné cíle, jaké byly hodnoceny v patřičných studiích (40 % $fT_{>MIC}$ a 100 % $fT_{>MIC}$), aby byly výsledky naší práce lépe porovnatelné.

Podle doporučení vydávaných EUCAST je za hraniční hodnotu citlivosti (susceptibility breakpoint) pro imipenem stanovena hodnota minimální inhibiční koncentrace 2 mg/l, kmeny s MIC 4 mg/l jsou považovány za středně citlivé (u *Pseudomonas aeruginosa* a *Enterococcus faecalis* je breakpoint 4 mg/l) [152]. Na naší JIP (KARIM, VFN v Praze) měla většina bakteriálních patogenů izolovaných z endosekretu nebo bronchoalveolární laváže pacientů s nozokomiální pneumonií hodnoty MIC imipenemu $\leq 0,5$ mg/l. V roce 2011 a 2012 představovaly kmeny s hodnotami MIC = 1 mg/l pouze 10,7 % a 8,2 % izolátů; během těchto dvou let byly vykultivovány pouze 3 kmeny s hodnotami MIC imipenemu 2 mg/l. Rezistentní kmeny představovaly v uvedených letech 14,3 % a 12,3 % případů (nepublikovaná data). Proto byly v naší farmakokinetické studii použity hodnoty MIC v rozmezí 0,5 mg/l až 4 mg/l, neboť reflektovaly lokální mikrobiologickou situaci. Použití vyšších hodnot pro analýzu nemá

klinický význam, neboť bakterie s MIC ≥ 8 mg/l jsou považovány za rezistentní vůči imipenemu [152].

Výsledky naší farmakokinetické studie ukazují, že podávání nižších dávek imipenemu (0,5 g á 6 h) prodlouženou infuzí vedlo ke srovnatelným hodnotám PK/PD indexů jako podávání 1 g á 8 h 30minutovou infuzí, a to v případě konzervativnějšího cíle $fT_{>MIC}$.

Pro vyšší cíl ($fT_{>4 \times MIC}$) byly hodnoty PK/PD indexů také srovnatelné pro hodnoty MIC ≤ 1 mg/l, u vyšších hodnot MIC však byly PK/PD indexy nižší u skupiny s prodlouženými infuzemi (kohorta měla nižší celkovou denní dávku antibiotika). Z uvedeného vyplývá, že při dobré citlivosti bakteriálních patogenů lze zvážit podávání nižších dávek imipenemu prodlouženou infuzí. V případě empirické terapie však typicky není známa citlivost patogena, a proto redukci dávky i rychlosti infuze nelze doporučit.

Monte Carlo simulace je statistická modelovací technika, která umožňuje provádět virtuální klinické studie a poskytuje tak data, jejichž získání je jinak velmi obtížné, jako jsou právě například výsledky farmakokineticko-farmakodynamických analýz u kriticky nemocných pacientů [127]. MCS umožňuje odhadnout pravděpodobnost dosažení predefinovaných terapeutických, respektive PK/PD cílů různými dávkovacími režimy u specifické populace pacientů. Předpokladem je však znalost distribuce hodnot farmakokinetických parametrů u dané populace.

Farmakokinetické parametry imipenemu v naší simulované populaci byly srovnatelné se zdrojovou populací a hodnoty velmi dobře korelovaly s hodnotami reportovanými dalšími autory [149, 162, 170], i když Lamoth. et al. například uváděli vyšší hodnoty distribučního objemu centrálního kompartmentu, což může být dáno tím, že jejich zdrojovou populací byli onkologičtí pacienti s febrilní neutropenií [168]. Naopak van Hasselt et al. reportovali nižší hodnoty V_c ; jejich zdrojovou populací byli zdraví dobrovolníci a jedinci s renální insuficiencí [171]. Tyto rozdíly ilustrují skutečnost, že výsledky MCS nelze automaticky extrapolovat na skupiny pacientů, které se výrazně liší od zdrojové populace, na které byl model vytvořen. Specifika patologických stavů ovlivňující farmakokinetiku léčiv vyžadují použití odpovídajícího modelu.

Podobně jako uvádí jiní autoři [168, 170, 171], hmotnost pacientů a clearance kreatininu zlepšily predikci kinetiky naším modelem a jelikož individuální odhadovaná clearance kreatininu je závislá na pohlaví, věku a BSA [157], byly i tyto kovariáty do našeho finálního modelu zahrnuty. Naopak hodnoty skóre závažnosti onemocnění (SOFA, APACHE II) nekorelovaly se základními farmakokinetickými parametry, proto

zahrnuty nebyly, což je v souladu s modely publikovanými jinými autory. Prediktivní schopnost našeho modelu byla velmi dobrá, jak potvrdila jeho interní validace, a model proto bylo možné využít při Monte Carlo simulaci.

Výsledky naší populační farmakokineticko-farmakodynamické analýzy ukazují, že prodlouženými a kontinuálními infuzemi bylo ve srovnání se standardními infuzemi dosaženo vyšších hodnot PTA, a to pro oba studované cíle. Pro cíl 40 % $fT_{>MIC}$ bylo dosaženo u prodloužených infuzí všech studovaných dávek (2 – 4 g/den) i u kontinuální infuze 3 g/den optimálních hodnot PTA (≥ 90 %) až po $MIC = 1$ mg/l. Pravděpodobnost dosažení agresivnějšího cíle (100 % $fT_{>MIC}$) pro klinicky relevantní hodnoty MIC ($\geq 0,5$ mg/l) byla > 90 % pouze u kontinuální infuze.

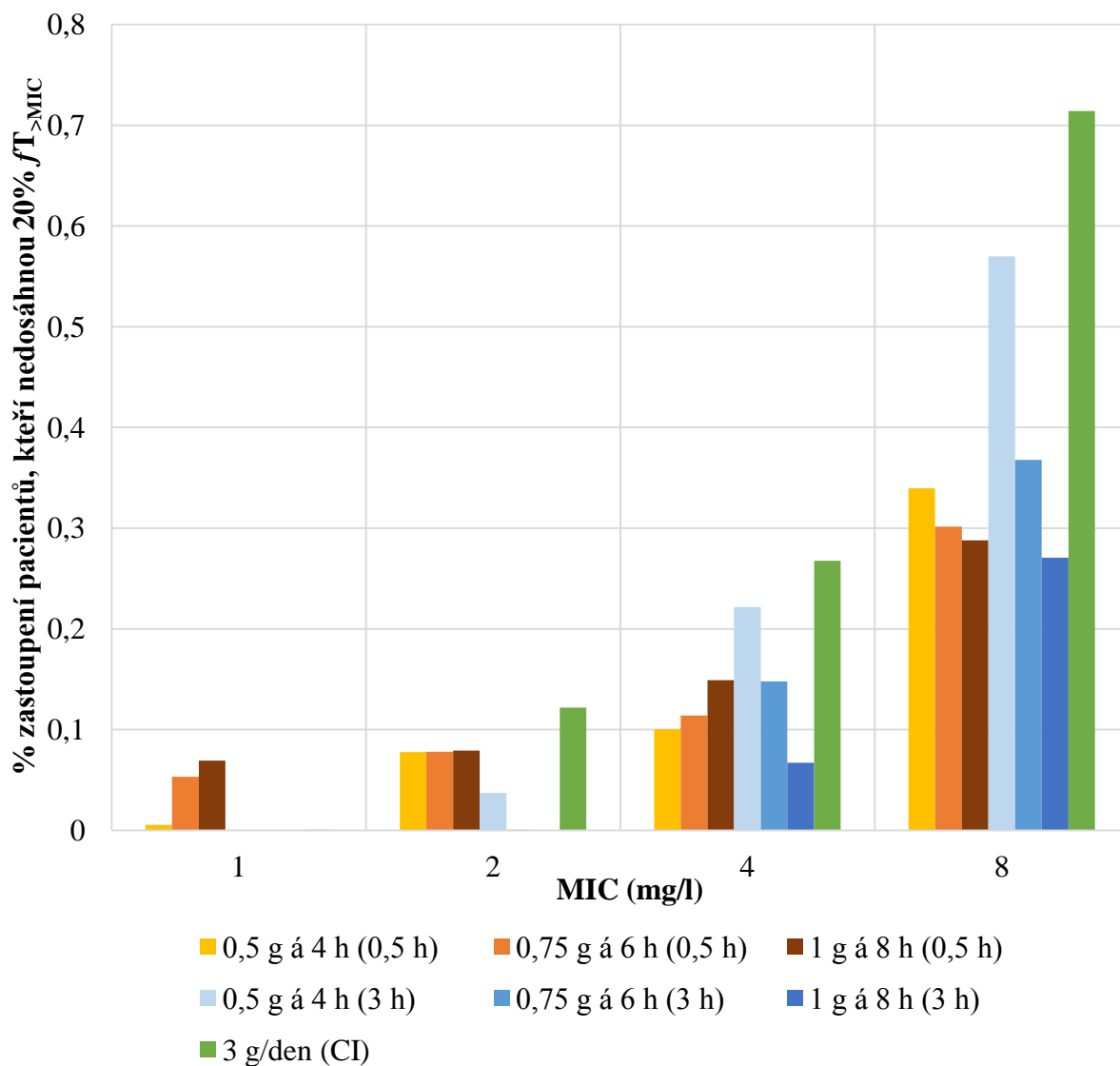
Vyšší hodnoty PTA při podávání prodloužených infuzí imipenemu oproti standardním infuzím prokázaly také další populační farmakodynamické studie, v naší studii byl však farmakokineticko-farmakodynamický breakpoint (nejvyšší hodnota MIC , při které ještě bylo dosaženo ≥ 90 % pravděpodobnosti dosažení baktericidního cíle) nižší, a sice 1 mg/l (oproti hodnotě 2 mg/l uváděné jinými autory [162, 170]).

Populační farmakodynamické studie ukazují, že u beta-laktamových antibiotik vedou kontinuální infuze k vyšším hodnotám PTA oproti intermitentním infuzím stejných denních dávek, jsou však spojeny s rizikem nedosažení cílových koncentrací u pacientů s ARC [149, 172, 173]. I naše data potvrzují relativní superioritu kontinuálních infuzí, a to především pro agresivní cíl 100 % $fT_{>MIC}$ (viz grafy 5-D a 5-E). Je však potřeba si uvědomit zásadní nevýhodu plynoucí z tohoto způsobu aplikace antibiotika. Při podávání kontinuálních infuzí je typicky dosaženo určité koncentrace, která se pak drží po celou dobu podávání, a je-li tato koncentrace pod hodnotou MIC (resp. násobku MIC), pak je pod touto hodnotou po celou dobu dávkovacího intervalu, na rozdíl od intermitentních infuzí, při kterých je dosaženo „účinných/cílových“ koncentrací alespoň po část intervalu.

Naše data například ukazují, že při podávání imipenemu v dávce 1 g á 8 h prodlouženou infuzí a při podávání stejné denní dávky kontinuálně bylo pro $MIC = 2$ mg/l dosaženo stejných hodnot PTA pro cíl 40 % $fT_{>MIC}$, a sice 88 %. Zásadní rozdíl mezi oběma způsoby podávání je však u zbývajících 12 % pacientů; u kontinuálního podávání žádný z těchto pacientů nedosáhl cílové koncentrace 2 mg/l (a měli tedy 0 % $fT_{>MIC}$), kdežto u intermitentního podávání všech těchto 12 % dosáhlo alespoň bakteriostatického cíle 20 % $fT_{>MIC}$, viz graf 6-A.

Graf 6-A. Pravděpodobnost nedosažení bakteriostatického cíle

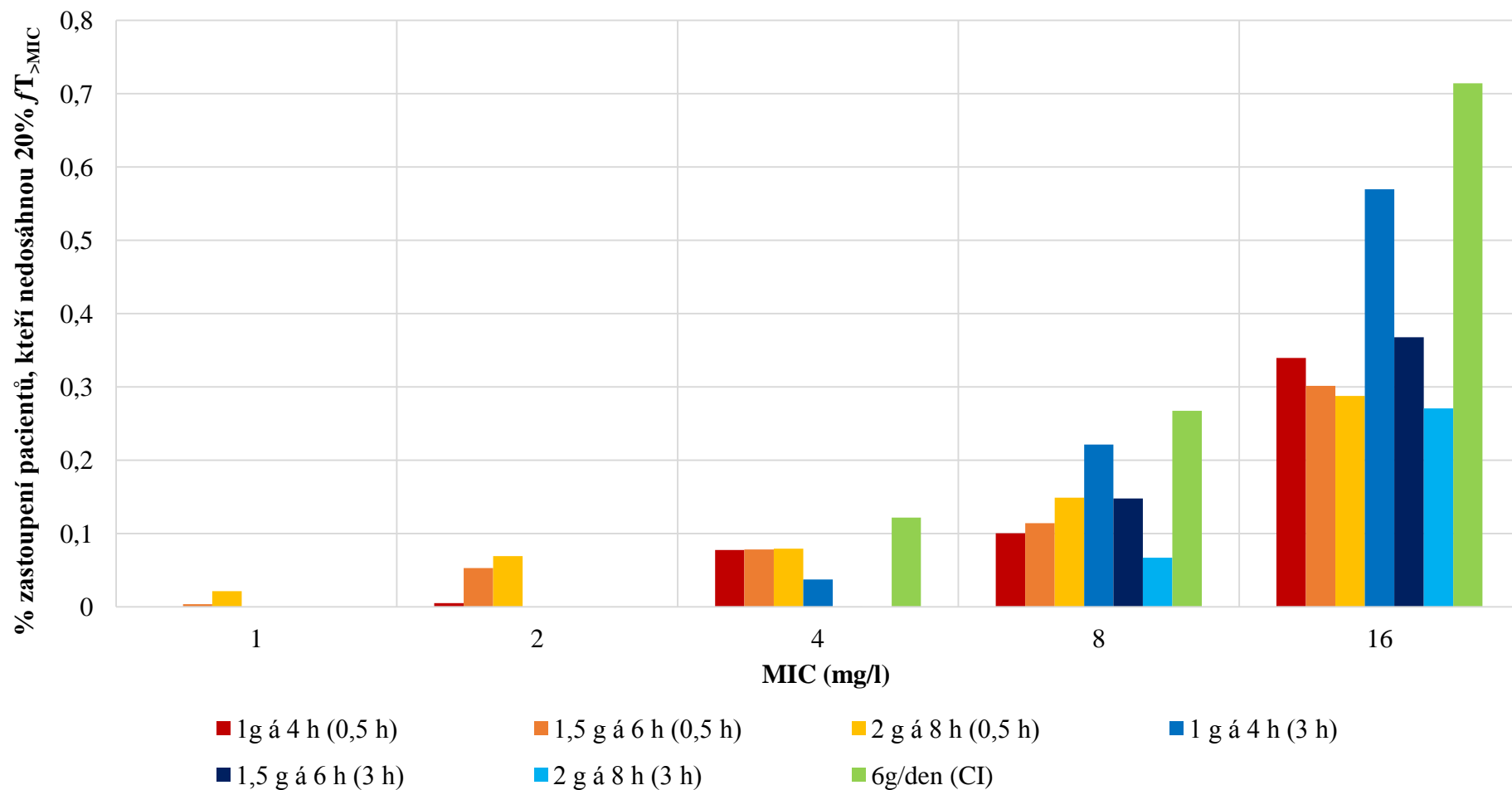
Graf ukazuje procentuální zastoupení pacientů, kteří cíle $20\% fT_{>MIC}$ pro klinicky relevantní hodnoty MIC nedosáhnou při podávání různých režimů imipenemu o celkové dávce 3 g/den. Délka infuze uvedena v závorce; CI, kontinuální infuze



Jelikož pro PK/PD analýzu byla použita identická populace generovaná pomocí Monte Carlo simulace, u obou typů infuzí bylo podávání zahajováno nasycovací dávkou a analýza probíhá v předpokládaném rovnovážném stavu, pak uvedené rozdíly ve schopnosti dosáhnout alespoň bakteriostatického cíle pro vyšší hodnoty MIC nejsou způsobeny těmito vlivy, ale patrně jsou vlastností a důležitou nevýhodou kontinuálních infuzí, zvyrazňující se především u pacientů s vyšší clearance imipenemu. Simulace s použitím vyšších dávek skutečně prokázala vyšší hodnoty PTA pro vyšší MIC (viz graf 6-B), aniž by ovlivnila náš závěr.

Graf 6-B. Pravděpodobnost nedosažení bakteriostatického cíle při vysokém dávkování

Graf ukazuje procentuální zastoupení pacientů, kteří cíle 20 % $fT_{>MIC}$ pro klinicky relevantní hodnoty MIC nedosáhnou při podávání různých režimů imipenemu o celkové dávce 6 g/den. Délka infuze uvedena v závorce; CI, kontinuální infuze



Při farmakodynamických analýzách můžeme různé dávkovací režimy porovnávat podle hodnot PTA, které určují pravděpodobnost, že bude dosaženo predefinovaného farmakokineticko-farmakodynamického cíle – typicky hodnoty PK/PD indexu, která je asociována s účinností antibiotika. PTA vlastně udává procento pacientů, kteří dosáhnou alespoň dané hodnoty PK/PD indexu pro určitou hodnotu MIC. Většina autorů za optimální dávkovací režim považuje takový, který dosáhne hodnot $PTA \geq 90\%$ pro hodnotu MIC, která je považovaná za breakpoint [127]. Takovým dávkovacím režimem by totiž více než 90 % pacientů mělo dosáhnout PK/PD cíle i v případě méně citlivých patogenů.

Je však zřejmé, že v případě dobré epidemiologické situace, kdy naprostá většina bakteriálních patogenů má hodnoty MIC daného antibiotika mnohem nižší, než je stanovený breakpoint, by toto „optimální“ dávkování mohlo být zbytečně vysoké [168]. Proto je výhodné srovnávat dávkovací režimy také podle hodnot CFR. Hodnoty CFR představují očekávanou populační PTA (rozuměj pro danou populaci mikroorganismů) dosaženou daným dávkovacím režimem. Jinými slovy jde o pravděpodobnost, že dávkovací režim bude v případě konkrétního species úspěšný s ohledem na četnost výskytu kmenů různé citlivosti.

V naší analýze bylo prodlouženými a kontinuálními infuzemi dosaženo v porovnání se standardními infuzemi nejen vyšších hodnot PTA, ale i vyšších hodnot CFR (viz tabulky 5-H a 5-I). Podobně jako u PTA byly největší rozdíly mezi hodnotami CFR dosaženými různými dávkovacími režimy pro patogeny s vyššími hodnotami MIC (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter species*), což je v souladu například s výsledky, které publikovali Lee et al., kteří použili údaje o citlivosti patogenů z programů antimikrobiální surveillance MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) a SENTRY [162, 174].

Naše data ukazují, že rozdíly mezi hodnotami CFR, kterých bylo dosaženo při podávání prodloužených infuzí různých dávkovacích režimů, nebyly významné. Pro konzervativnější cíl 40 % $fT_{>MIC}$ byly tyto hodnoty $>97\%$ u většiny patogenů. Výjimku tvořily *Pseudomonas aeruginosa* a *Acinetobacter species*, u nichž se tyto hodnoty pohybovaly okolo 80 %, resp. 85 % a rozdíly mezi jednotlivými režimy byly větší (viz tabulku 5-H).

Pro agresivnější cíl 100 % $fT_{>MIC}$ žádný ze studovaných režimů při podávání prodlouženými infuzemi nedosáhl optimálních hodnot CFR ($\geq 90\%$), toho bylo dosaženo pouze kontinuální infuzí, nicméně opět s výjimkou nefermentujících tyčků, u kterých

hodnoty CFR byly $< 85\%$. Kontinuální infuze ovšem byly mnohem častěji asociovány s rizikem nedosažení ani minimálních bakteriostatických cílů $20\% fT_{>MIC}$, jak již bylo diskutováno výše.

Iniciální empirická antibiotická terapie by měla respektovat lokální epidemiologickou situaci [151]. Je však potřeba mít na paměti, že toto zahrnuje dvě odlišné komponenty - jednak jde o volbu samotného antibiotika, které by mělo mít potřebné antimikrobiální spektrum a výhodné farmakokinetické vlastnosti a jednak jde o volbu správné dávky.

Výsledky naší studie ukazují rozdíly mezi hodnotami CFR při použití údajů o bakteriální citlivosti z velké databáze programu antimikrobiální surveillace a při použití lokálních dat (viz tabulky 5-H a 5-I) a podobně jako Koomanachai et al. [169] tak velmi dobře demonstrují nutnost zvažovat lokální situaci i při volbě dávkovacích režimů.

V případě vysoké prevalence rezistentních kmenů, jako je tomu například v případě *Pseudomonas aeruginosa* na KARIM VFN v Praze, naznačují nízké hodnoty CFR omezenou použitelnost imipenemu v empirické antibiotické terapii, a to obzvláště v monoterapii.

7. Závěr

Předkládaná disertační práce si kladla za cíl popsat farmakokinetiku a farmakodynamiku imipenemu u kriticky nemocných pacientů s nozokomiální pneumonií. Na základě výsledků této práce lze zformulovat následující závěry:

Farmakokinetika imipenemu se u kriticky nemocných pacientů významně liší oproti populaci zdravých dobrovolníků a vykazuje výraznější interindividuální variabilitu. Distribuční objem imipenemu byl u kohorty kriticky nemocných pacientů s nozokomiální pneumonií 0,47 l/kg, což je přibližně dvojnásobná hodnota oproti zdravým dobrovolníkům, téměř dvojnásobný byl i eliminační poločas. Hodnoty clearance imipenemu se mezi pacienty lišily až 6násobně a nekorelovaly těsně s hodnotami GRF (odhadované podle Cockcrofta a Gaulta), což dále potvrzuje, že farmakokinetika imipenemu je u kriticky nemocných obtížně predikovatelná. U více než pětiny pacientů byly hodnoty odhadované GFR > 130 ml/min, to znamená, že u těchto pacientů byl zaznamenán fenomén zvýšené renální clearance (ARC).

Podávání nižších dávek imipenemu (0,5 g á 6 hodin) prodlouženou infuzí vede ke srovnatelným PK/PD indexům jako podávání vyšších dávek (1 g á 8 hodin) standardní 30minutovou infuzí, avšak pouze v případě dobře citlivých kmenů s hodnotami MIC imipenemu ≤ 1 mg/l. Při empirické léčbě však nelze předem přítomnost méně citlivého patogena vyloučit, a v tom případě by současné snížení dávky i rychlosti infuze mohlo vést k nedostatečné expozici antibiotiku a selhání terapie. V případě dobře citlivých kmenů podávání prodloužených infuzí umožňuje redukcí dávkování antibiotika.

Standardním dávkováním imipenemu [11] prakticky nelze u kriticky nemocných pacientů s HAP dosáhnout optimální expozice antibiotiku, považujeme-li za optimální expozici 100 % $fT_{>MIC}$ (viz tabulku 5-F týkající se farmakokineticko-farmakodynamických breakpointů). S výjimkou pacientů s významnou renální insuficiencí by tedy kriticky nemocní museli být chronicky poddávkováni. Validace navržených farmakokineticko-farmakodynamických cílů robustními dobře designovanými studiemi je proto zcela zásadní.

Pravděpodobnost dosažení farmakokineticko-farmakodynamických cílů (PTA) byla u prodloužených infuzí vyšší ve srovnání se standardními infuzemi stejných dávek. Kontinuální infuzí stejné denní dávky (3 g) bylo pro cíl 100 % $fT_{>MIC}$ dosaženo ještě vyšších hodnot PTA, srovnatelných s těmi dosahovanými intermitentní infuzí o celkové

denní dávce 4 g, kontinuální podávání však nese u velkého procenta pacientů riziko nedosažení hodnot MIC v případě méně citlivých bakterií (viz graf 6-A).

Podávání imipenemu v dávce 1 g každých 8 hodin ve 3hodinové infuzi poskytuje dostatečně vysoké hodnoty PTA u dobře citlivých patogenů ($MIC \leq 1$ mg/l) a v případě méně citlivých patogenů ($MIC > 1$) zajišťuje maximální šanci dosažení alespoň bakteriostatických cílů a lze jej tedy pro empirickou terapii HAP u kriticky nemocných doporučit.

Je-li u nozokomiální pneumonie s vyšším rizikem gramnegativních nefermentujících tyček indikován imipenem, pak by měl být vzhledem k četnosti kmenů s vyšší hodnotou MIC podávání ve vysokých dávkách prodlouženou infuzí jako součást kombinované antibiotické terapie.

8. Seznam obrázků, tabulek a grafů

8.1. Seznam obrázků

Obrázek 2-A. Chemická struktura beta-laktamů	6
Obrázek 2-B. Sekvenční progresivní model jaterní dysfunkce a aktivity forem CYP 450	19
Obrázek 2-C. Vztah mezi farmakokinetikou a farmakodynamikou beta-laktamů	25

8.2. Seznam tabulek

Tabulka 2-A. Přehled používaných beta-laktamů.....	7
Tabulka 2-B. Farmakokinetické parametry karbapenemů po podání 30minutovou infuzí	13
Tabulka 2-C. Doporučená dávkování beta-laktamových antibiotik u novorozenců.....	16
Tabulka 2-D. Doporučená dávkování karbapenemů u pacientů s renální insuficiencí.....	21
Tabulka 2-E. Diagnostická kritéria akutního poškození ledvin podle kritérií KDIGO	23
Tabulka 2-F. PK/PD indexy, při nichž byl pozorován bakteriostatický a baktericidní účinek	26
Tabulka 2-G. Kritéria pro terapeutické monitorování léčiv.....	30
Tabulka 5-A. Demografické, biochemické a klinické charakteristiky pacientů	40
Tabulka 5-B. Farmakokinetické parametry imipenemu	42
Tabulka 5-C. PK/PD indexy imipenemu při podávání standardní a prodlouženou infuzí	47
Tabulka 5-D. Kovariáty zdrojové populace	48
Tabulka 5-E. Populační farmakokinetické parametry imipenemu	50
Tabulka 5-F. Farmakokineticko-farmakodynamické breakpointy	55
Tabulka 5-G. Nejčastější etiologická agens nozokomiálních pneumonií	59
Tabulka 5-H. Cumulative fraction of response.....	60
Tabulka 5-I. Cumulative fraction of response na základě lokálních mikrobiologických dat ...	62

8.3. Seznam grafů

Graf 5-A. Koncentrace imipenemu v plazmě při podávání standardní a prodloužené infuze ..	41
Graf 5-B. Frakce pacientů dosahující patřičné % $fT_{>4 \times MIC}$	43
Graf 5-C. Interní validace modelu	49
Graf 5-D. Pravděpodobnost dosažení farmakokineticko-farmakodynamického cíle	51
Graf 5-E. Pravděpodobnost dosažení cíle při vysokém dávkování	53
Graf 5-F. Distribuce hodnot MIC imipenemu u původců HAP podle databáze EUCAST	56
Graf 6-A. Pravděpodobnost nedosažení bakteriostatického cíle	68
Graf 6-B. Pravděpodobnost nedosažení bakteriostatického cíle při vysokém dávkování	69

9. Použitá literatura

1. Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol.* 2010;1: 134. doi:10.3389/fmicb.2010.00134
2. Martin JH, Saleem M, Looke D. Therapeutic drug monitoring to adjust dosing in morbid obesity - a new use for an old methodology. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73: 685–690. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.04159.x
3. Příborský J. Peniciliny: farmakologie a klinická farmakologie. Praha: Maxdorf; 2004.
4. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1998;26: 1-10-12.
5. Beta-lactam. In: Wikipedia [Internet]. 8 Jan 2017 [cited 16 Jan 2017]. Available: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Beta-lactam&oldid=759015129>
6. Cephalosporin. In: Wikipedia [Internet]. 16 Dec 2016 [cited 16 Jan 2017]. Available: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Cephalosporin&oldid=755148778>
7. Carbapenem. In: Wikipedia [Internet]. 4 Jan 2017 [cited 16 Jan 2017]. Available: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Carbapenem&oldid=758207662>
8. Aztreonam. In: Wikipedia [Internet]. 11 Dec 2016 [cited 16 Jan 2017]. Available: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Aztreonam&oldid=754300267>
9. Konaklieva MI. Molecular Targets of β -Lactam-Based Antimicrobials: Beyond the Usual Suspects. *Antibiotics.* 2014;3: 128–142. doi:10.3390/antibiotics3020128
10. Sweetman SC. *Martindale: The Complete Drug Reference.* 37th ed. London, UK: Pharmaceutical Press; 2011.
11. Státní ústav pro kontrolu léčiv [Internet]. [cited 17 Dec 2016]. Available: <http://www.sukl.cz/>
12. Brunton L, Chabner B, Knollman B. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition.* 12th ed. New York, USA: McGraw Hill Professional; 2011.
13. Goodlet KJ, Nicolau DP, Nailor MD. Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12: 1811–1826. doi:10.2147/TCRM.S120811
14. Ónodi-Nagy K, Kinyó Á, Meszes A, Garaczi E, Kemény L, Bata-Csörgő Z. Amoxicillin rash in patients with infectious mononucleosis: evidence of true drug sensitization. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol.* 2015;11. doi:10.1186/1710-1492-11-1

15. Yang C-J, Lee N-Y, Lin Y-H, Lee H-C, Ko W-C, Liao C-H, et al. Jarisch-Herxheimer reaction after penicillin therapy among patients with syphilis in the era of the HIV infection epidemic: incidence and risk factors. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2010;51: 976–979. doi:10.1086/656419
16. Thompson TM, Theobald JL. Hoigne syndrome: a little-known adverse effect of lidocaine. *Am J Emerg Med.* 2016;34: 679.e3-4. doi:10.1016/j.ajem.2015.06.058
17. Memarian S, Gharib B, Gharagozlou M, Alimadadi H, Ahmadinejad Z, Ziaee V. Nicolau Syndrome due to Penicillin Injection: A Report of 3 Cases without Long-Term Complication. *Case Rep Infect Dis.* 2016;2016: 9082158. doi:10.1155/2016/9082158
18. Blum RA, Kohli RK, Harrison NJ, Schentag JJ. Pharmacokinetics of ampicillin (2.0 grams) and sulbactam (1.0 gram) coadministered to subjects with normal and abnormal renal function and with end-stage renal disease on hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989;33: 1470–1476.
19. Yokoyama Y, Matsumoto K, Ikawa K, Watanabe E, Yamamoto H, Imoto Y, et al. Pharmacokinetics of Prophylactic Ampicillin-Sulbactam and Dosing Optimization in Patients Undergoing Cardiovascular Surgery with Cardiopulmonary Bypass. *Biol Pharm Bull.* 2015;38: 1817–1821. doi:10.1248/bpb.b15-00334
20. Lode H, Hampel B, Bruckner G, Koeppe P. The pharmacokinetics of sultamicillin. *APMIS Suppl.* 1989;5: 17–22.
21. Arancibia A, Guttman J, González G, González C. Absorption and disposition kinetics of amoxicillin in normal human subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 1980;17: 199–202.
22. Carlier M, Noë M, De Waele JJ, Stove V, Verstraete AG, Lipman J, et al. Population pharmacokinetics and dosing simulations of amoxicillin/clavulanic acid in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68: 2600–2608. doi:10.1093/jac/dkt240
23. Nessler N, Verdier M-C, Launey Y, Malherbe A, Dermu M, Piau C, et al. High-dose continuous oxacillin infusion results in achievement of pharmacokinetics targets in critically ill patients with deep sternal wound infections following cardiac surgery. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58: 5448–5455. doi:10.1128/AAC.02624-14
24. Occhipinti DJ, Pendland SL, Schoonover LL, Rypins EB, Danziger LH, Rodvold KA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of two multiple-dose piperacillin-tazobactam regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41: 2511–2517.
25. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk.* 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
26. Patel KB, Nicolau DP, Nightingale CH, Quintiliani R. Pharmacokinetics of cefotaxime in healthy volunteers and patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1995;22: 49–55.

27. Joynt GM, Lipman J, Gomersall CD, Young RJ, Wong EL, Gin T. The pharmacokinetics of once-daily dosing of ceftriaxone in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47: 421–429.
28. Boscia JA, Korzeniowski OM, Snepar R, Kobasa WD, Levison ME, Kaye D. Cefoperazone pharmacokinetics in normal subjects and patients with cirrhosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1983;23: 385–389.
29. van Kralingen S, Taks M, Diepstraten J, van de Garde EM, van Dongen EP, Wiezer MJ, et al. Pharmacokinetics and protein binding of cefazolin in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67: 985–992. doi:10.1007/s00228-011-1048-x
30. Kiang TKL, Wilby KJ, Ensom MHH. A critical review on the clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical trials of ceftaroline. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54: 915–931. doi:10.1007/s40262-015-0281-3
31. Primaxin IM FDA label [Internet]. [cited 25 Nov 2016]. Available: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/050630s0271bl.pdf
32. Invanz IM FDA label [Internet]. [cited 25 Nov 2016]. Available: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021337s0381bl.pdf
33. Zhanel GG, Simor AE, Vercaigne L, Mandell L, Canadian Carbapenem Discussion Group. Imipenem and meropenem: Comparison of in vitro activity, pharmacokinetics, clinical trials and adverse effects. *Can J Infect Dis J Can Mal Infect.* 1998;9: 215–228.
34. Dreetz M, Hamacher J, Eller J, Borner K, Koeppe P, Schaberg T, et al. Serum bactericidal activities and comparative pharmacokinetics of meropenem and imipenem-cilastatin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40: 105–109.
35. Majumdar AK, Musson DG, Birk KL, Kitchen CJ, Holland S, McCrea J, et al. Pharmacokinetics of ertapenem in healthy young volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46: 3506–3511.
36. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs.* 2007;67: 1027–1052.
37. Heikkilä A, Renkonen OV, Erkkola R. Pharmacokinetics and transplacental passage of imipenem during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36: 2652–2655.
38. Nicolau DP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2008;47 Suppl 1: S32-40. doi:10.1086/590064
39. Kropp H, Sundelof JG, Hajdu R, Kahan FM. Metabolism of thienamycin and related carbapenem antibiotics by the renal dipeptidase, dehydropeptidase. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982;22: 62–70.

40. Ljungberg B, Nilsson-Ehle I. Pharmacokinetics of meropenem and its metabolite in young and elderly healthy men. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36: 1437–1440.
41. Mouton JW, Touzw DJ, Horrevorts AM, Vinks AA. Comparative pharmacokinetics of the carbapenems: clinical implications. *Clin Pharmacokinet.* 2000;39: 185–201.
42. Bates D, Parkins M, Duggan K. Ertapenem-induced reduction in valproate levels: case report and review of the literature. *Can J Hosp Pharm.* 2010;63: 315–322.
43. Wu C-C, Pai T-Y, Hsiao F-Y, Shen L-J, Wu F-LL. The Effect of Different Carbapenem Antibiotics (Ertapenem, Imipenem/Cilastatin, and Meropenem) on Serum Valproic Acid Concentrations. *Ther Drug Monit.* 2016;38: 587–592. doi:10.1097/FTD.0000000000000316
44. Shibayama T, Sugiyama D, Kamiyama E, Tokui T, Hirota T, Ikeda T. Characterization of CS-023 (RO4908463), a novel parenteral carbapenem antibiotic, and meropenem as substrates of human renal transporters. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2007;22: 41–47.
45. Franco-Bronson K, Gajwani P. Hypotension associated with intravenous haloperidol and imipenem. *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19: 480–481.
46. Semel JD, Allen N. Seizures in patients simultaneously receiving theophylline and imipenem or ciprofloxacin or metronidazole. *South Med J.* 1991;84: 465–468.
47. Daddario MK, Hagerman JK, Klepser ME. Clinical perspective on aztreonam lysine for inhalation in patients with cystic fibrosis. *Infect Drug Resist.* 2010;3: 123–132. doi:10.2147/IDR.S7838
48. Vinks AA, van Rossem RN, Mathôt RAA, Heijerman HGM, Mouton JW. Pharmacokinetics of Aztreonam in Healthy Subjects and Patients with Cystic Fibrosis and Evaluation of Dose-Exposure Relationships Using Monte Carlo Simulation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51: 3049–3055. doi:10.1128/AAC.01522-06
49. Johnson JK, Laughon MM. Antimicrobial Agent Dosing in Infants. *Clin Ther.* 2016;38: 1948–1960. doi:10.1016/j.clinthera.2016.06.017
50. Butler DR, Kuhn RJ, Chandler MHH. Pharmacokinetics of Anti-Infective Agents in Paediatric Patients. *Clin Pharmacokinet.* 1994;26: 374–395. doi:10.2165/00003088-199426050-00005
51. Roberts JK, Stockmann C, Constance JE, Stiers J, Spigarelli MG, Ward RM, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterials, antifungals, and antivirals used most frequently in neonates and infants. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53: 581–610. doi:10.1007/s40262-014-0147-0
52. Ehrnebo M, Agurell S, Jalling B, Boréus LO. Age differences in drug binding by plasma proteins: studies on human foetuses, neonates and adults. *Eur J Clin Pharmacol.* 1971;3: 189–193.

53. Kafetzis DA, Brater DC, Kapiki AN, Papas CV, Dellagrammaticas H, Papadatos CJ. Treatment of severe neonatal infections with cefotaxime. Efficacy and pharmacokinetics. *J Pediatr*. 1982;100: 483–489.
54. Matalová P, Urbánek K, Anzenbacher P. Specific features of pharmacokinetics in children. *Drug Metab Rev*. 2016;48: 70–79. doi:10.3109/03602532.2015.1135941
55. Strolin Benedetti M, Whomsley R, Baltes EL. Differences in absorption, distribution, metabolism and excretion of xenobiotics between the paediatric and adult populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2005;1: 447–471. doi:10.1517/17425255.1.3.447
56. Jacobs RF, Kearns GL, Brown AL, Trang JM, Kluza RB. Renal clearance of imipenem in children. *Eur J Clin Microbiol*. 1984;3: 471–474.
57. Pucino F, Beck CL, Seifert RL, Strommen GL, Sheldon PA, Silbergleit IL. Pharmacogeriatrics. *Pharmacotherapy*. 1985;5: 314–326.
58. Mazzei T. The difficulties of polytherapy: examples from antimicrobial chemotherapy. *Intern Emerg Med*. 2011;6 Suppl 1: 103–109. doi:10.1007/s11739-011-0680-x
59. Weitschies W, Friedrich C, Wedemeyer RS, Schmidtman M, Kosch O, Kinzig M, et al. Bioavailability of amoxicillin and clavulanic acid from extended release tablets depends on intragastric tablet deposition and gastric emptying. *Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Pharm Verfahrenstechnik EV*. 2008;70: 641–648. doi:10.1016/j.ejpb.2008.05.011
60. Faulkner CM, Cox HL, Williamson JC. Unique aspects of antimicrobial use in older adults. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2005;40: 997–1004. doi:10.1086/428125
61. Corsonello A, Abbatecola AM, Fusco S, Luciani F, Marino A, Catalano S, et al. The impact of drug interactions and polypharmacy on antimicrobial therapy in the elderly. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;21: 20–26. doi:10.1016/j.cmi.2014.09.011
62. Sera LC, McPherson ML. Pharmacokinetics and pharmacodynamic changes associated with aging and implications for drug therapy. *Clin Geriatr Med*. 2012;28: 273–286. doi:10.1016/j.cger.2012.01.007
63. Urien S, Laurent N, Barre J, Druguet M, Bouvier D'yvoire M, Maire P. Pharmacokinetic modelling of cefotaxime and desacetylcefotaxime--a population study in 25 elderly patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60: 11–16. doi:10.1007/s00228-003-0725-9
64. Barbhaiya RH, Knupp CA, Pittman KA. Effects of age and gender on pharmacokinetics of cefepime. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36: 1181–1185.
65. Riccobene T, Jakate A, Rank D. A series of pharmacokinetic studies of ceftaroline fosamil in select populations: normal subjects, healthy elderly subjects, and subjects

- with renal impairment or end-stage renal disease requiring hemodialysis. *J Clin Pharmacol.* 2014;54: 742–752. doi:10.1002/jcph.265
66. Musson DG, Majumdar A, Holland S, Birk K, Xi L, Mistry G, et al. Pharmacokinetics of total and unbound ertapenem in healthy elderly subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48: 521–524.
 67. Janson B, Thursky K. Dosing of antibiotics in obesity. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25: 634–649. doi:10.1097/QCO.0b013e328359a4c1
 68. Ho VP, Nicolau DP, Dakin GF, Pomp A, Rich BS, Towe CW, et al. Cefazolin dosing for surgical prophylaxis in morbidly obese patients. *Surg Infect.* 2012;13: 33–37. doi:10.1089/sur.2010.097
 69. Alobaid AS, Hites M, Lipman J, Taccone FS, Roberts JA. Effect of obesity on the pharmacokinetics of antimicrobials in critically ill patients: A structured review. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;47: 259–268. doi:10.1016/j.ijantimicag.2016.01.009
 70. Emery MG, Fisher JM, Chien JY, Kharasch ED, Dellinger EP, Kowdley KV, et al. CYP2E1 activity before and after weight loss in morbidly obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology Baltim Md.* 2003;38: 428–435. doi:10.1053/jhep.2003.50342
 71. Cho S-J, Yoon I-S, Kim D-D. Obesity-related physiological changes and their pharmacokinetic consequences. *J Pharm Investig.* 2013;43: 161–169. doi:10.1007/s40005-013-0073-4
 72. Pai MP. Treatment of bacterial infections in obese adult patients: how to appropriately manage antimicrobial dosage. *Curr Opin Pharmacol.* 2015;24: 12–17. doi:10.1016/j.coph.2015.06.004
 73. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64: 1147–1161. doi:10.1007/s00228-008-0553-z
 74. Pena MA, Horga JF, Zapater P. Variations of pharmacokinetics of drugs in patients with cirrhosis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9: 441–458. doi:10.1586/17512433.2016.1135733
 75. Arvaniti V, D’Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology.* 2010;139: 1246–1256, 1256–5. doi:10.1053/j.gastro.2010.06.019
 76. Lheureux O, Trepo E, Hites M, Cotton F, Wolff F, Surin R, et al. Serum β -lactam concentrations in critically ill patients with cirrhosis: a matched case-control study. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2016;36: 1002–1010. doi:10.1111/liv.13039
 77. Lam YW, Banerji S, Hatfield C, Talbert RL. Principles of drug administration in renal insufficiency. *Clin Pharmacokinet.* 1997;32: 30–57. doi:10.2165/00003088-199732010-00002

78. Verbeeck RK, Musuamba FT. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65: 757–773. doi:10.1007/s00228-009-0678-8
79. Šálek T. Estimated glomerular filtration rate in adult patients. *Klin Farmakol Farm.* 2015;29: 153–155.
80. Demirovic JA, Pai AB, Pai MP. Estimation of creatinine clearance in morbidly obese patients. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2009;66: 642–648. doi:10.2146/ajhp080200
81. Baptista JP, Neves M, Rodrigues L, Teixeira L, Pinho J, Pimentel J. Accuracy of the estimation of glomerular filtration rate within a population of critically ill patients. *J Nephrol.* 2014;27: 403–410. doi:10.1007/s40620-013-0036-x
82. Mazoit JX, Sandouk P, Scherrmann JM, Roche A. Extrahepatic metabolism of morphine occurs in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1990;48: 613–618.
83. Verpooten GA, Verbist L, Buntinx AP, Entwistle LA, Jones KH, De Broe ME. The pharmacokinetics of imipenem (thienamycin-formamidine) and the renal dehydropeptidase inhibitor cilastatin sodium in normal subjects and patients with renal failure. *Br J Clin Pharmacol.* 1984;18: 183–193.
84. Lipš M, Siller M, Strojil J, Urbánek K, Balík M, Suchánková H. Pharmacokinetics of imipenem in critically ill patients during empirical treatment of nosocomial pneumonia: a comparison of 0.5-h and 3-h infusions. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44: 358–362. doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.05.011
85. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009;302: 2323–2329. doi:10.1001/jama.2009.1754
86. Frost P, Wise MP. Recognition and early management of the critically ill ward patient. *Br J Hosp Med Lond Engl* 2005. 2007;68: M180-183. doi:10.12968/hmed.2007.68.Sup10.27338
87. Blot S, Cankurtaran M, Petrovic M, Vandijck D, Lizy C, Decruyenaere J, et al. Epidemiology and outcome of nosocomial bloodstream infection in elderly critically ill patients: a comparison between middle-aged, old, and very old patients. *Crit Care Med.* 2009;37: 1634–1641. doi:10.1097/CCM.0b013e31819da98e
88. Tabah A, Koulenti D, Laupland K, Misset B, Valles J, Bruzzi de Carvalho F, et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EURO-BACT International Cohort Study. *Intensive Care Med.* 2012;38: 1930–1945. doi:10.1007/s00134-012-2695-9
89. Valenza G, Seifert H, Decker-Burgard S, Laeuffer J, Morrissey I, Mutters R, et al. Comparative Activity of Carbapenem Testing (COMPACT) study in Germany. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39: 255–258. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.10.015

90. Li C, Du X, Kuti JL, Nicolau DP. Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51: 1725–1730. doi:10.1128/AAC.00294-06
91. Udy AA, Roberts JA, De Waele JJ, Paterson DL, Lipman J. What's behind the failure of emerging antibiotics in the critically ill? Understanding the impact of altered pharmacokinetics and augmented renal clearance. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39: 455–457. doi:10.1016/j.ijantimicag.2012.02.010
92. Lamoth F, Buclin T, Pascual A, Vora S, Bolay S, Decosterd LA, et al. High cefepime plasma concentrations and neurological toxicity in febrile neutropenic patients with mild impairment of renal function. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54: 4360–4367. doi:10.1128/AAC.01595-08
93. Taccone FS, Laterre P-F, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, et al. Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14: R126. doi:10.1186/cc9091
94. Brink AJ, Richards GA, Schillack V, Kiem S, Schentag J. Pharmacokinetics of once-daily dosing of ertapenem in critically ill patients with severe sepsis. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33: 432–436. doi:10.1016/j.ijantimicag.2008.10.005
95. Wong G, Briscoe S, Adnan S, McWhinney B, Ungerer J, Lipman J, et al. Protein binding of β -lactam antibiotics in critically ill patients: can we successfully predict unbound concentrations? *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57: 6165–6170. doi:10.1128/AAC.00951-13
96. Joukhadar C, Frossard M, Mayer BX, Brunner M, Klein N, Siostrzonek P, et al. Impaired target site penetration of beta-lactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2001;29: 385–391.
97. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis.* 2014;14: 498–509. doi:10.1016/S1473-3099(14)70036-2
98. Ostermann M, Chang RWS. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med.* 2007;35: 1837–1843; quiz 1852. doi:10.1097/01.CCM.0000277041.13090.0A
99. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294: 813–818. doi:10.1001/jama.294.7.813
100. Blot S, Lipman J, Roberts DM, Roberts JA. The influence of acute kidney injury on antimicrobial dosing in critically ill patients: are dose reductions always necessary? *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;79: 77–84. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2014.01.015
101. Kellum JA, Lameire N, KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care Lond Engl.* 2013;17: 204. doi:10.1186/cc11454

102. Tesař V, Viklický O, kolektiv a. *Klinická nefrologie: 2., zcela přepracované a doplněné vydání.* Grada Publishing a.s.; 2015.
103. Matuszkiewicz-Rowińska J, Małyszko J, Wojtaszek E, Kulicki P. Dosing of antibiotics in critically ill patients: are we left to wander in the dark? *Pol Arch Med Wewn.* 2012;122: 630–640.
104. Jamal J-A, Mueller BA, Choi GYS, Lipman J, Roberts JA. How can we ensure effective antibiotic dosing in critically ill patients receiving different types of renal replacement therapy? *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015;82: 92–103. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2015.01.013
105. Wong W-T, Choi G, Gomersall CD, Lipman J. To increase or decrease dosage of antimicrobials in septic patients during continuous renal replacement therapy: the eternal doubt. *Curr Opin Pharmacol.* 2015;24: 68–78. doi:10.1016/j.coph.2015.07.003
106. Udy AA, Baptista JP, Lim NL, Joynt GM, Jarrett P, Wockner L, et al. Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations*. *Crit Care Med.* 2014;42: 520–527. doi:10.1097/CCM.0000000000000029
107. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2013;39: 2070–2082. doi:10.1007/s00134-013-3088-4
108. Tröger U, Drust A, Martens-Lobenhoffer J, Tanev I, Braun-Dullaeus RC, Bode-Böger SM. Decreased meropenem levels in Intensive Care Unit patients with augmented renal clearance: benefit of therapeutic drug monitoring. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;40: 370–372. doi:10.1016/j.ijantimicag.2012.05.010
109. Udy AA, Varghese JM, Altukroni M, Briscoe S, McWhinney BC, Ungerer JP, et al. Subtherapeutic initial β -lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest.* 2012;142: 30–39. doi:10.1378/chest.11-1671
110. Huttner A, Von Dach E, Renzoni A, Huttner BD, Affaticati M, Pagani L, et al. Augmented renal clearance, low β -lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: an observational prospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45: 385–392. doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.12.017
111. Huttner A, Harbarth S, Hope WW, Lipman J, Roberts JA. Therapeutic drug monitoring of the β -lactam antibiotics: what is the evidence and which patients should we be using it for? *J Antimicrob Chemother.* 2015;70: 3178–3183. doi:10.1093/jac/dkv201
112. MacGowan A. Revisiting Beta-lactams - PK/PD improves dosing of old antibiotics. *Curr Opin Pharmacol.* 2011;11: 470–476. doi:10.1016/j.coph.2011.07.006
113. Sinnollareddy MG, Roberts MS, Lipman J, Roberts JA. β -lactam pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients and strategies for dose optimization:

- a structured review. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2012;39: 489–496. doi:10.1111/j.1440-1681.2012.05715.x
114. Tam VH, McKinnon PS, Akins RL, Rybak MJ, Drusano GL. Pharmacodynamics of cefepime in patients with Gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother*. 2002;50: 425–428.
 115. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31: 345–351. doi:10.1016/j.ijantimicag.2007.12.009
 116. Boselli E, Breilh D, Cannesson M, Xuereb F, Rimmelé T, Chassard D, et al. Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of piperacillin/tazobactam 4 g/0.5 g administered to critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med*. 2004;30: 976–979. doi:10.1007/s00134-004-2222-8
 117. Lodise TP, Sorgel F, Melnick D, Mason B, Kinzig M, Drusano GL. Penetration of meropenem into epithelial lining fluid of patients with ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55: 1606–1610. doi:10.1128/AAC.01330-10
 118. Wong G, Brinkman A, Benefield RJ, Carlier M, De Waele JJ, El Helali N, et al. An international, multicentre survey of β -lactam antibiotic therapeutic drug monitoring practice in intensive care units. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69: 1416–1423. doi:10.1093/jac/dkt523
 119. Roberts JA, Ulldemolins M, Roberts MS, McWhinney B, Ungerer J, Paterson DL, et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36: 332–339. doi:10.1016/j.ijantimicag.2010.06.008
 120. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014;58: 1072–1083. doi:10.1093/cid/ciu027
 121. Sime FB, Roberts MS, Peake SL, Lipman J, Roberts JA. Does Beta-lactam Pharmacokinetic Variability in Critically Ill Patients Justify Therapeutic Drug Monitoring? A Systematic Review. *Ann Intensive Care*. 2012;2: 35. doi:10.1186/2110-5820-2-35
 122. Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73: 27–36. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.04080.x
 123. Grupper M, Kuti JL, Nicolau DP. Continuous and Prolonged Intravenous β -Lactam Dosing: Implications for the Clinical Laboratory. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29: 759–772. doi:10.1128/CMR.00022-16

124. Keel RA, Sutherland CA, Crandon JL, Nicolau DP. Stability of doripenem, imipenem and meropenem at elevated room temperatures. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;37: 184–185. doi:10.1016/j.ijantimicag.2010.06.043
125. Viaene E, Chanteux H, Servais H, Mingeot-Leclercq M-P, Tulkens PM. Comparative stability studies of antipseudomonal beta-lactams for potential administration through portable elastomeric pumps (home therapy for cystic fibrosis patients) and motor-operated syringes (intensive care units). *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46: 2327–2332.
126. Shea KM, Cheatham SC, Smith DW, Wack MF, Sowinski KM, Kays MB. Comparative pharmacodynamics of intermittent and prolonged infusions of piperacillin/tazobactam using Monte Carlo simulations and steady-state pharmacokinetic data from hospitalized patients. *Ann Pharmacother*. 2009;43: 1747–1754. doi:10.1345/aph.1M304
127. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. 2015;21: 319–329. doi:10.1016/j.jiac.2015.02.001
128. Roberts JA, Kirkpatrick CMJ, Lipman J. Monte Carlo simulations: maximizing antibiotic pharmacokinetic data to optimize clinical practice for critically ill patients. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66: 227–231. doi:10.1093/jac/dkq449
129. Eliasson E, Lindh JD, Malmström RE, Beck O, Dahl M-L. Therapeutic drug monitoring for tomorrow. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69 Suppl 1: 25–32. doi:10.1007/s00228-013-1504-x
130. Kacířová I, Grundmann M. TDM antibiotik v klinické praxi. *Kardiologická Rev - Interní Medicína*. 2015;17: 57–64.
131. Casu GS, Hites M, Jacobs F, Cotton F, Wolff F, Beumier M, et al. Can changes in renal function predict variations in β -lactam concentrations in septic patients? *Int J Antimicrob Agents*. 2013;42: 422–428. doi:10.1016/j.ijantimicag.2013.06.021
132. Carlier M, Stove V, Wallis SC, De Waele JJ, Verstraete AG, Lipman J, et al. Assays for therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics: A structured review. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46: 367–375. doi:10.1016/j.ijantimicag.2015.06.016
133. Garcia-Capdevila L, López-Calull C, Arroyo C, Moral MA, Mangués MA, Bonal J. Determination of imipenem in plasma by high-performance liquid chromatography for pharmacokinetic studies in patients. *J Chromatogr B Biomed Sci App*. 1997;692: 127–132.
134. Šiller M, Lipš M, Urbánek K. Determination of imipenem plasmatic concentrations by high-performance liquid chromatography. *Klin Farmakol Farm*. 2010;24: 121–123.
135. McWhinney BC, Wallis SC, Hillister T, Roberts JA, Lipman J, Ungerer JPJ. Analysis of 12 beta-lactam antibiotics in human plasma by HPLC with ultraviolet

- detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2010;878: 2039–2043. doi:10.1016/j.jchromb.2010.05.027
136. Ohmori T, Suzuki A, Niwa T, Ushikoshi H, Shirai K, Yoshida S, et al. Simultaneous determination of eight β -lactam antibiotics in human serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2011;879: 1038–1042. doi:10.1016/j.jchromb.2011.03.001
 137. Carlier M, Stove V, Roberts JA, Van de Velde E, De Waele JJ, Verstraete AG. Quantification of seven β -lactam antibiotics and two β -lactamase inhibitors in human plasma using a validated UPLC-MS/MS method. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;40: 416–422. doi:10.1016/j.ijantimicag.2012.06.022
 138. Colin P, De Bock L, T'jollyn H, Boussery K, Van Bocxlaer J. Development and validation of a fast and uniform approach to quantify β -lactam antibiotics in human plasma by solid phase extraction-liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry. *Talanta.* 2013;103: 285–293. doi:10.1016/j.talanta.2012.10.046
 139. Andresen M, Wong K-Y, Leung Y-C, Wong W-T, Chan P-H, Andresen-Vasquez M, et al. Method Based on the β -Lactamase PenPC Fluorescent Labeled for β -Lactam Antibiotic Quantification in Human Plasma. *BioMed Res Int.* 2016;2016: 4307987. doi:10.1155/2016/4307987
 140. Fridlund J, Woksepp H, Schön T. A microbiological method for determining serum levels of broad spectrum β -lactam antibiotics in critically ill patients. *J Microbiol Methods.* 2016;129: 23–27. doi:10.1016/j.mimet.2016.07.020
 141. Chen Y, Wang Y, Liu L, Wu X, Xu L, Kuang H, et al. A gold immunochromatographic assay for the rapid and simultaneous detection of fifteen β -lactams. *Nanoscale.* 2015;7: 16381–16388. doi:10.1039/c5nr04987c
 142. Patel PR, Cook SE. Stability of meropenem in intravenous solutions. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1997;54: 412–421.
 143. Smith DL, Bauer SM, Nicolau DP. Stability of meropenem in polyvinyl chloride bags and an elastomeric infusion device. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2004;61: 1682–1685.
 144. Berthoin K, Le Duff CS, Marchand-Brynaert J, Carryn S, Tulkens PM. Stability of meropenem and doripenem solutions for administration by continuous infusion. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65: 1073–1075. doi:10.1093/jac/dkq044
 145. Fuchs A, Csajka C, Thoma Y, Buclin T, Widmer N. Benchmarking therapeutic drug monitoring software: a review of available computer tools. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52: 9–22. doi:10.1007/s40262-012-0020-y
 146. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control.* 1988;16: 128–140.
 147. Neely MN, van Guilder MG, Yamada WM, Schumitzky A, Jelliffe RW. Accurate detection of outliers and subpopulations with Pmetrics, a nonparametric and

- parametric pharmacometric modeling and simulation package for R. *Ther Drug Monit.* 2012;34: 467–476. doi:10.1097/FTD.0b013e31825c4ba6
148. Tatarinova T, Neely M, Bartroff J, van Guilder M, Yamada W, Bayard D, et al. Two general methods for population pharmacokinetic modeling: non-parametric adaptive grid and non-parametric Bayesian. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2013;40: 189–199. doi:10.1007/s10928-013-9302-8
 149. Sakka SG, Glauner AK, Bulitta JB, Kinzig-Schippers M, Pfister W, Drusano GL, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous versus short-term infusion of imipenem-cilastatin in critically ill patients in a randomized, controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51: 3304–3310. doi:10.1128/AAC.01318-06
 150. Rodloff AC, Dowzicky MJ. Antimicrobial Susceptibility among European Gram-Negative and Gram-Positive Isolates Collected as Part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (2004-2014). *Chemotherapy.* 2017;62: 1–11. doi:10.1159/000445022
 151. Herkel T, Uvizl R, Doubravska L, Adamus M, Gabrhelik T, Htoutou Sedlakova M, et al. Epidemiology of hospital-acquired pneumonia: Results of a Central European multicenter, prospective, observational study compared with data from the European region. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czechoslov.* 2016;160: 448–455. doi:10.5507/bp.2016.014
 152. EUCAST: Clinical breakpoints [Internet]. [cited 22 May 2016]. Available: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
 153. Du Bois D, Du Bois E. Clinical calorimetry: Tenth paper a formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med.* 1916;XVII: 863–871. doi:10.1001/archinte.1916.00080130010002
 154. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16: 31–41.
 155. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit Care Med.* 2009;37: 1649–1654. doi:10.1097/CCM.0b013e31819def97
 156. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13: 818–829.
 157. Jelliffe RW. Letter: Creatinine clearance: bedside estimate. *Ann Intern Med.* 1973;79: 604–605.
 158. Mouton JW, Brown DFJ, Apfalter P, Cantón R, Giske CG, Ivanova M, et al. The role of pharmacokinetics/pharmacodynamics in setting clinical MIC breakpoints: the EUCAST approach. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;18: E37-45. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03752.x

159. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*. 1999;115: 462–474.
160. Htoutou Sedláková M. Klinický význam širokospektrých beta-laktamáz [Internet]. Disertační práce, Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta. 2015. Available: <https://theses.cz/id/wetlqt>
161. Gonçalves-Pereira J, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams. *Crit Care Lond Engl*. 2011;15: R206. doi:10.1186/cc10441
162. Lee LS, Kinzig-Schippers M, Nafziger AN, Ma L, Sörgel F, Jones RN, et al. Comparison of 30-min and 3-h infusion regimens for imipenem/cilastatin and for meropenem evaluated by Monte Carlo simulation. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010;68: 251–258. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2010.06.012
163. Jaruratanasirikul S, Raungsri N, Punyo J, Sriwiriyan S. Pharmacokinetics of imipenem in healthy volunteers following administration by 2 h or 0.5 h infusion. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56: 1163–1165. doi:10.1093/jac/dki375
164. Novelli A, Adembri C, Livi P, Fallani S, Mazzei T, De Gaudio AR. Pharmacokinetic evaluation of meropenem and imipenem in critically ill patients with sepsis. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44: 539–549.
165. Carlier M, Carrette S, Stove V, Verstraete AG, De Waele JJ. Does consistent piperacillin dosing result in consistent therapeutic concentrations in critically ill patients? A longitudinal study over an entire antibiotic course. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43: 470–473. doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.01.028
166. MacVane SH, Kuti JL, Nicolau DP. Prolonging β -lactam infusion: a review of the rationale and evidence, and guidance for implementation. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43: 105–113. doi:10.1016/j.ijantimicag.2013.10.021
167. Tamma PD, Putcha N, Suh YD, Van Arendonk KJ, Rinke ML. Does prolonged β -lactam infusions improve clinical outcomes compared to intermittent infusions? A meta-analysis and systematic review of randomized, controlled trials. *BMC Infect Dis*. 2011;11: 181. doi:10.1186/1471-2334-11-181
168. Lamoth F, Buclin T, Csajka C, Pascual A, Calandra T, Marchetti O. Reassessment of recommended imipenem doses in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53: 785–787. doi:10.1128/AAC.00891-08
169. Koomanachai P, Yungyuen T, Disthaporn P, Kiratisin P, Nicolau DP. Application of Pharmacodynamic Profiling for the Selection of Optimal β -lactam Regimens in a Large University Hospital. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2016;46: 22–26. doi:10.1016/j.ijid.2016.03.020
170. Couffignal C, Pajot O, Laouénan C, Burdet C, Foucrier A, Wolff M, et al. Population pharmacokinetics of imipenem in critically ill patients with suspected

- ventilator-associated pneumonia and evaluation of dosage regimens. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78: 1022–1034. doi:10.1111/bcp.12435
171. van Hasselt JGC, Rizk ML, Lala M, Chavez-Eng C, Visser SAG, Kerbusch T, et al. Pooled population pharmacokinetic model of imipenem in plasma and the lung epithelial lining fluid. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81: 1113–1123. doi:10.1111/bcp.12901
 172. Rafati MR, Rouini MR, Mojtahedzadeh M, Najafi A, Tavakoli H, Gholami K, et al. Clinical efficacy of continuous infusion of piperacillin compared with intermittent dosing in septic critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;28: 122–127. doi:10.1016/j.ijantimicag.2006.02.020
 173. Langgartner J, Lehn N, Glück T, Herzig H, Kees F. Comparison of the pharmacokinetics of piperacillin and sulbactam during intermittent and continuous intravenous infusion. *Chemotherapy.* 2007;53: 370–377. doi:10.1159/000107725
 174. Masterton R. The Importance and Future of Antimicrobial Surveillance Studies. *Clin Infect Dis.* 2008;47: S21–S31. doi:10.1086/590063

10. Seznam publikovaných prací

10.1. Práce související s disertační prací

10.1.1. Původní vědecké práce uveřejněné v časopisech s IF

1. Lipš M, Šiller M, Strojil J, Urbánek K, Balík M, Suchánková H. Pharmacokinetics of imipenem in critically ill patients during empirical treatment of nosocomial pneumonia: comparison of 0.5-h and 3-h infusions. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2014;44:358–362; IF: 4,296
2. Suchánková H, Lipš M, Urbánek K, Neely MN, Strojil J. Is continuous infusion of imipenem always the best choice? *International Journal of Antimicrobial Agents* 2017;49:348-354; IF: 4,097

10.1.2. Přehledné vědecké práce uveřejněné v recenzovaných časopisech bez IF

1. Suchánková H, Rychlíčková J, Urbánek K. Farmakokinetika karbapenemů. *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství* 2012;18(3):68–74
2. Urbánek K, Suchánková H. Farmakologické vlastnosti ertapenemu. *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství* 2013;19(1):8–10

10.1.3. Publikovaná abstrakta

1. Suchánková H, Lipš M, Šiller M, Strojil J, Urbánek K. Pharmacokinetics of imipenem in the treatment of nosocomial pneumonia: comparison of 0.5 hr and 3 hr infusion. 11th EACPT Congress, Geneva, Switzerland. 28. 8. – 31. 8. 2013. *Clinical Therapeutics*, 2013;35(Supplement 8), e79; IF: 2,586
2. Suchánková H. Beta-laktamová antibiotika v intenzivní péči z pohledu farmakologa. 19. pracovní setkání „Antibiotická politika“ Soláň 2015. 28. 5. – 30. 5. 2015. Sborník přednášek s. 30, ISBN 978-80-244-3119-2
3. Suchánková H. Farmakokinetika imipenemu při podávání standardní a prodloužené infúze. 19. pracovní setkání „Antibiotická politika“ Soláň 2015. 28. 5. – 30. 5. 2015. Sborník přednášek s. 31, ISBN 978-80-244-3119-2

10.1.4. Přednášky/postery přednesené na veřejném odborném fóru

1. Suchánková Hana. Trendy v ATB terapii. Seminář Hematoonkologické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc. 25. 11. 2013

2. Suchánková H, Urbánek K. Analýza aplikace imipenemu u pacientů v intenzivní péči. 17. postgraduální kurs Colours of sepsis, Ostrava. 27. 1. – 30. 1. 2015
3. Suchánková H. Změny farmakokinetiky ATB u kriticky nemocných. Seminář Ústavu farmakologie Fakultní nemocnice Olomouc. 30. 9. 2015
4. Suchánková H. Dávkování ATB u obézních osob. ATB seminář, Praha. 7. 11. 2015
5. Suchánková H, Strojil J. PKPD analýza dávkovacích režimů imipenemu pomocí Monte Carlo simulace. 18. česká konference klinické farmakologie, Plzeň. 8. 9. – 9. 9. 2016.

10.2. Ostatní publikace

10.2.1. Původní vědecké práce uveřejněné v recenzovaných časopisech bez IF

1. Htoutou Sedláková M, Vojtová V, Hanulík V, Suchánková H, Kolář M. Rezistence enterobakterií k vybraným antibiotikům v souvislosti s jejich spotřebou. *Klinická farmakologie a farmacie* 2012;26(2):61–66
2. Kolář M, Htoutou Sedláková M, Suchánková H, Hanulík V. Vliv selekčního tlaku karbapenemů na bakteriální rezistenci. *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství* 2013;19(1): 4–7
3. Hanulík V, Suchánková H, Urbánek K, Imwensi P, Htoutou Sedláková M, Vojtová V, Kolář M. Vliv spotřeby kolistinu na výskyt kolistin-rezistentních bakterií. *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství* 2013;19(2):52–55
4. Htoutou Sedláková M, Urbánek K, Vojtová V, Suchánková H, Imwensi P, Kolář M. Antibiotic consumption and its influence on the resistance in *Enterobacteriaceae*. *BMC Research Notes* 2014;7:454. doi:10.1186/1756-0500-7-454
5. Suchánková H, Macháčová M, Herodesová T. Terapeutické monitorování vankomycinu v klinické praxi. *Klinická farmakologie a farmacie* 2016; 30(2):4–8

10.2.2. Přehledné vědecké práce uveřejněné v recenzovaných časopisech bez IF

1. Strojil J, Suchánková H. Farmakogenetika a polékové reakce z přecitlivělosti. *Klinická farmakologie a farmacie* 2012;26(4):186–189
2. Kirchnerová M, Suchánková H, Mrozek Z. Anestezie u operací v těhotenství. *Klinická farmakologie a farmacie* 2014;28(2):62–64

10.2.3. Publikovaná abstrakta v časopisech s IF

1. Urbánek K, Langerová P, Suchánková H, Štrbová P. Antibacterial effect of silver nanoparticles in experimental skin infection (Abstrakt v Biomedical papers of the Medical Faculty of Palacký University, Olomouc, Czech Republic 2013;157(Supplement 1):S44, IF: 1,661)
2. Suchánková H, Macháčová M. Vancomycin therapeutic drug monitoring in clinical practise. 12th EACPT, Madrid, Španělsko. (Abstrakt v Clinical Therapeutics 2015;37(Supplement 8), e107–e108, IF: 2,925)

11. Souhrn

Beta-laktamová antibiotika jsou nejoblíbenější a nejrozšířenější skupinou antibiotik. Vykazují rychlý baktericidní účinek a příznivý bezpečnostní profil, a proto představují často léčiva první volby bakteriálních infekcí v ambulantní i nemocniční péči. Abychom co nejlépe využili terapeutický potenciál beta-laktamů a zároveň minimalizovali rozvoj bakteriální rezistence, je potřeba se soustředit na možnosti optimalizace jejich dávkování, neboť koncept „stejná dávka pro všechny“ nemusí vést k optimálním koncentracím. Abychom mohli správně individualizovat dávkování léčiva, je nutné brát v úvahu jeho farmakokinetické (PK) a farmakodynamické (PD) charakteristiky.

Imipenem je karbapenemové antibiotikum často užívané k léčbě nozokomiální pneumonie (HAP). U kriticky nemocných pacientů se jeho farmakokinetika může vlivem celé řady patofyziologických a iatrogenních faktorů měnit. Stejně jako u ostatních beta-laktamů je i u imipenemu jeho účinek primárně závislý na čase a PK/PD parametr nejlépe predikující jeho účinnost je čas, respektive procento dávkovacího intervalu, po které koncentrace jeho nevázaných frakcí převyšují hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC) vyvolávajícího patogena ($fT_{>MIC}$). Podávání imipenemu prodlouženou infuzí umožňuje zvýšit hodnotu tohoto indexu a zlepšit tak expozici antibiotiku.

Jedním z cílů předkládané práce bylo srovnat u kriticky nemocných pacientů s HAP PK a PD parametry imipenemu podávaného standardními 30minutovými infuzemi v dávce 1 g imipenemu/1 g cilastatinu každých 8 hodin a při podávání nižší celkové denní dávky (0,5 g imipenemu/0,5 g cilastatinu každých 6 hodin) prodlouženými 3hodinovými infuzemi. V naší kohortě pacientů byly hodnoty distribučního objemu a eliminačního poločasu imipenemu přibližně dvojnásobné oproti hodnotám pozorovaným u zdravých dobrovolníků a clearance imipenemu nekorelovala s clearance kreatininu u daného pacienta.

Oba studované dávkovací režimy vedly ke srovnatelným hodnotám PK/PD indexů pro parametr $fT_{>MIC}$. Pro agresivnější cíl $fT_{>4 \times MIC}$ byly režimy srovnatelné pouze pro hodnoty $MIC \geq 1$ mg/l. Pro $MIC = 2$ mg/l nevedly prodloužené infuze o nižší celkové denní dávce k dostatečným expozicím. Výsledky naší analýzy tak ukazují, že u kriticky nemocných pacientů s HAP podávání imipenemu v dávce 0,5 g každých 6 hodin prodlouženými infuzemi je srovnatelné s podáváním 1 g každých 8 hodin v případě dobře citlivých patogenů s hodnotami $MIC \geq 1$ mg/l.

Monte Carlo simulace (MCS) je statistickou modelovací technikou, která umožňuje predikci a porovnávání průběhu koncentračních křivek po podávání různých dávkovacích

režimů léčiva u definované populace za předpokladu, že je k dispozici populační PK model tohoto léčiva. Dalším cílem této disertační práce bylo provést u kriticky nemocných pacientů s HAP populační farmakokinetickou a farmakodynamickou analýzu imipenemu. Porovnání dávkovacích režimů bylo provedeno pomocí parametrů probability of target attainment (PTA) a cumulative fraction of response (CFR) s využitím dat o citlivosti patogenů z databáze EUCAST a z naší databáze.

Pro MCS byl použit dvoukompartmentový model zahrnující následující kovariáty: pohlaví, věk, tělesná hmotnost, výška, povrch těla a clearance kreatininu. Po externí validaci by model mohl být využíván v klinické praxi při terapeutickém monitorování imipenemu.

Naše analýza prokázala, že u kriticky nemocných s HAP vedou prodloužené infuze k vyšším hodnotám PTA v porovnání se standardními infuzemi stejných dávek. Pro cíl 100 % $fT_{>MIC}$ vede kontinuální infuze v dávce 3 g denně k vyšším hodnotám PTA, srovnatelným s těmi dosahovanými intermitentními režimy o celkové denní dávce 4 g, u značné části pacientů však nese riziko nedosažení hodnot MIC méně citlivých patogenů.

Prodloužené a kontinuální infuze dosahovaly v porovnání se standardními infuzemi také vyšších hodnot CFR, nicméně optimálních hodnot dosahovaly pouze pro cíl 40 % $fT_{>MIC}$. U většiny patogenů nebyly rozdíly mezi hodnotami dosahovanými prodlouženými infuzemi různých dávkovacích režimů klinicky významné, výjimku představovaly *Pseudomonas aeruginosa* a *Acinetobacter species*, u kterých byly hodnoty nižší a rozdíly mezi režimy výraznější. Jak ukazují tyto výsledky, při volbě optimálního dávkovacího režimu je nutné brát v úvahu lokální epidemiologickou situaci.

Na základě našich výsledků lze říci, že u kriticky nemocných pacientů s HAP dávkovací režim 1 g imipenemu každých 8 hodin podávaný 3hodinovou infuzí má vysokou pravděpodobnost dosažení PK/PD cíle (PTA) pro patogeny s hodnotami $MIC \leq 1$ mg/l a zároveň u méně citlivých patogenů poskytuje maximální šance dosažení alespoň bakteriostatických PK/PD cílů.

12. Summary

Beta-lactam antibiotics represent the most popular class of antibacterial agents. Due to their rapid bactericidal effect and wide safety margin, beta-lactams are frequently employed as first-line therapy in both outpatient and hospital settings. To optimise patients' outcomes and minimise the development of bacterial resistance, special attention should be given to dosing selection since the "one-dose-fits-all" concept may lead to suboptimal antibiotic exposure. To optimise and individualise dosing, pharmacokinetic (PK) characteristics and pharmacodynamic (PD) target of the agent must be considered.

Imipenem is a carbapenem antibiotic frequently used in patients with hospital-acquired pneumonia (HAP). In critically ill patients, many pathophysiological and iatrogenic factors may alter its pharmacokinetics. As with other beta-lactams, imipenem exhibits time-dependent killing and the pharmacokinetic-pharmacodynamic index that best correlates with its efficacy is the time/percentage of the dosing interval for which its unbound concentrations remain above the minimum inhibitory concentration (MIC) of the offending pathogen ($\% fT_{>MIC}$). Its administration by prolonged infusions may increase this index and thus improve the exposure.

One of the objectives of the presenting work was to compare the pharmacokinetics and pharmacodynamics of imipenem administered by standard infusions (1 g imipenem/1 g cilastatin over 30 minutes t.i.d.) and by extended infusions with reduced total dose (0.5 g imipenem/0.5 g cilastatin over 3 hours q.i.d.) in critically ill patients with HAP. In our study, imipenem volume of distribution and half-life were approximately twice the values seen in healthy volunteers. In our cohort of patients, imipenem clearance did not correlate with patients' creatinine clearance.

Both regimens resulted in comparable antibiotic exposure when the conventional PK/PD index of $fT_{>MIC}$ was considered. Considering the endpoint of $fT_{>4 \times MIC}$, both regimens were comparable for the thresholds of 0.5 mg/l and 1 mg/l, but for an MIC of 2 mg/l, extended infusions with lower total daily doses did not result in sufficient exposures. Our analysis suggests that in critically ill patients with HAP a smaller total daily dose of imipenem given by prolonged infusion is comparable to the traditional bolus dosing provided a susceptible pathogen with an MIC of ≤ 1 mg/l is involved.

Monte Carlo simulation (MCS) is a statistical modelling technique that allows prediction and comparison of time-concentration profiles arising from different dosing regimens in a defined population, provided a population PK model has been established.

Another objective of the presenting work was to evaluate the population PK of imipenem in critically ill patients with HAP and to assess the probability of target attainment (PTA) and cumulative fraction of response (CFR) using EUCAST and local data.

A two-compartment model with sex, age, body weight, height, body surface area, and creatinine clearance as covariates was built and used for MCS to generate individual imipenem free serum concentration-time profiles. After external validation, this model could be employed in real-time therapeutic monitoring of imipenem.

Our study confirms that prolonged 3-hour infusions of imipenem in critically ill patients with HAP provide better attainment of PK/PD targets compared with the respective 0.5-hour infusions. The continuous infusion of 3 g/day has a superior PTA for 100% $fT_{>MIC}$, comparable to 4 g/day administered as intermittent infusions, but carries a risk of completely failing to reach the MIC of less susceptible bacteria in a significant proportion of patients.

The superiority of extended and continuous infusions was confirmed also by CFRs, although optimal values were reached by the tested dosing regimens only for the target of 40% $fT_{>MIC}$. The differences between the extended infusions of various regimens were clinically insignificant in all but two cases, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter species*, where the values were lower and the differences larger. These results demonstrate the need to consider the local susceptibility patterns when choosing the most appropriate dosing regimen.

Based on our results, in critically ill patients with HAP, 1 g of imipenem administered every 8 hours in a 3-hour infusion seems to provide acceptable PTAs for a lower MIC (≤ 1 mg/l) while maximising the chances of reaching at least the bacteriostatic target where less susceptible pathogens are involved.