

Doporučení pro fluorochinolony: Úprava dávek pro ciprofloxacin a levofloxacin zřejmě není potřeba s výjimkou pacientů s vyšší clearance (včetně CRRT) a těch, kde je prokázán či se předpokládá patogen s vyšší MIC. Při zvyšování dávek fluorochinolonů nad rámec běžných doporučení je nutné mít na paměti jejich pestré spektrum potenciálně závažných nežádoucích účinků.

Fosfomycin

Jedná se o malou hydrofilní molekulu s primárně renální eliminací, využívanou jednak v léčbě močových infekcí, ale také stále častěji v terapii závažných systémových infekcí. Farmakokinetická studie hodnotící kinetiku intravenózního fosfomycinu prokázala nižší C_{max} a AUC při zvýšeném V_d u oběžných pacientů, s důsledkem nižší tkáňové koncentrace (49). Zvýšení dávky tedy může být vhodné u oběžných pacientů s hyperfiltrací či vyšší MIC (50).

Metronidazol

V některých studiích byl popsán vzestup V_d metronidazolu u oběžných pacientů s možným důsledkem nedosažení PK/PD cíle. Studie zahrnující oběžní pacienty, která hodnotila účinnost 12hodinového dávkovacího intervalu, nicméně neidentifikovala potřebu vyšších dávek pro tuto populaci (51).

Linezolid

Syntetický inhibitor proteosyntézy ze skupiny oxazolidinonů, jehož použití se v posledních letech v důsledku dostupnosti generických forem zvýšilo. Výhodou je takřka 100% biologická dostupnost, která umožňuje perorální terapii bez nutnosti parenterální aplikace. Riziko selhání léčby u oběžných stoupá spolu s vyšší eGFR (≥ 60 ml/min/1,73 m²) a při vyšších hodnotách MIC. Vyšší dávky než 600 mg à 12 hodin s sebou však nesou zvýšené riziko nežádoucích účinků a ideálně by měly být používány pouze za současné kontroly TDM, v případě navýšení dávky je vhodné zkrátit interval na 8 hodin (52).

Glykopeptidy

Vankomycin

Vankomycin je hydrofilní primárně renálně vylučované antibiotikum ze skupiny glykopeptidů, PK/PD cílem je AUC/MIC. Patří mezi antibiotika, u kterých se tradičně využívá terapeutické monitorování a individualizace dávek, toto přímo uvádí i schválené SPC (53). S ohledem na dobrou dostupnost TDM je v případě vankomycinu především důležitá empirická volba nasycovací dávky k rychlému dosažení účinných hladin, především u kriticky nemocných pacientů. U oběžní populace lze předpokládat zvýšení V_d , nicméně tento nárůst není lineární s růstem celkové hmotnosti, udává se jako 0,8 l/kg t. h. s postupnou konvergencí k 0,5 l/kg u extrémně oběžných při vyšším relativním zastoupení FM. K volbě nasycovací dávky u oběžní populace existuje řada doporučení, jejich přehled vizte v tabulce č. 3 v review Meng et al. (54).

Recentní guidelines pro dávkování vankomycinu doporučují nasycovací dávku založenou na celkové hmotnosti (TBW) se zvážení horního limitu 3 g u oběžných pacientů se závažnou infekcí následovanou udržovací dávkou 15–20 mg/kg t. h. co 8–12 hodin s maximem 4,5 g denně

v závislosti na renální clearance (55). Česká data hodnotící dávkování vankomycinu u geriatrických pacientů neprokázala vliv tělesné hmotnosti jako samostatný rizikový faktor poddávkování, nicméně v zahrnuté populaci nebylo výrazné zastoupení extrémně oběžných seniorů (56).

Poznámka: Tyto údaje se týkají intravenózního podání vankomycinu. V případě perorálního podávání u střevní infekce *Clostridioides difficile* není úprava dávky v závislosti na tělesné hmotnosti nutná a současná aktualizovaná doporučení neuvádějí klinický benefit z vyšších dávek, než je standardních 125 mg à 6 h (57).

Teikoplanin

Podobně jako vankomycin podléhá teikoplanin převážně renální eliminaci, liší se výrazně vyšší vazbou na proteiny plazmy, která může být u hypoalbuminemie a u kriticky nemocných pacientů výrazně ovlivněna. Jak nasycovací, tak udržovací dávky teikoplaninu v platném SPC jsou uvedeny v mg/kg t. h. (TBW), zároveň SPC doporučuje sledovat koncentrace pomocí TDM (58), které však není v ČR rutinně dostupné.

Doporučení pro glykopeptidy: Iničiální nasycovací dávka vankomycinu by měla být řízena tělesnou hmotností se zastropováním dávky a následnou kontrolou udržovacích dávek pomocí pravidelného TDM. U extrémně oběžných existuje riziko kumulace při použití nadměrných dávek. Dávkování teikoplaninu je vázáno na TBW dle doporučení v platném SPC.

Aminoglykosidy

Gentamicin

Aminoglykosidová antibiotika jsou hydrofilní renálně eliminované molekuly s velmi malým V_d , který více méně odpovídá intravaskulárnímu objemu a extracelulární tekutině. Tento objem se u oběžných zvětšuje, ale jeho nárůst s rostoucí tukovou hmotou relativně zpomaluje, a proto by dávkování přepočítané na TBW vedlo k nadhodnocení potřebné dávky. Situaci komplikuje úzké terapeutické okno aminoglykosidů s rizikem významné toxicity při překročení c_{max} i c_{min} .

Nedávné review klinické farmakokinetiky gentamicinu u speciálních populací, včetně oběžných (59), doporučuje standardní úvodní dávku 7 mg/kg t. h. při použití TBW u neoběžných pacientů. U oběžných je doporučeno využít specifické dávkovací nomogramy či iničiální dávku 5–6 mg/kg AdjBW s faktorem korekce $F_c = 0,4$, případně „dávkovací hmotnost“ vypočtenou jako $70 * (TBW/70)^{0,73}$. Stejně jako u glykopeptidů i zde je ve většině zdravotnických zařízení rutinně k dispozici stanovení koncentrací a je tedy doporučeno provádět pravidelné kontroly dávkování pomocí TDM k optimalizaci expozice a prevenci toxicity.

Retrospektivní analýza TDM souboru ze dvou nizozemských fakultních nemocnic identifikovala TBW jako hlavní kovariát ovlivňující distribuční objem a renální clearance vypočtenou pomocí CKD-EPI a následně deindexovanou (tedy přepočtenou na skutečný povrch těla) jako hlavní prediktory dávky gentamicinu, spolu s nutností pobytu na JIP (60). Autoři doporučují dávkování založené na eGFR odhadnuté pomocí CKD-EPI s prodloužením dávkovacího intervalu při poklesu clearance pod 50 ml/min/1,73 m² k prevenci nefrotoxických úrodních koncentrací. Zároveň doporučují redukcii dávky o 25 % při nutnosti překlady pacienta na intenzivní péči, i bez poklesu eGFR (vzestup sérových koncentrací kreatininu je opožděný za klinickým zhoršením eliminačních funkcí).