

Aktuální doporučení pro dávkování antibiotik u obézních pacientů

Jan Strojil

Ústav farmakologie, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze

Obezita představuje rostoucí společenský a zdravotnický problém, její prevalence v posledních desetiletích významně roste. Patofyziologické změny spojené s obezitou mohou měnit farmakokinetiku (PK) podávaných antiinfektiv a vést tak k subterapeutickým hladinám a selhání léčby. Vzhledem ke komplexním změnám distribučního objemu a eliminačních funkcí však prostý přepočítání dávky na tělesnou hmotnost může naopak vést k předávkování pacienta a toxicitě. Díky řadě PK studií hodnotících použití antibiotik u kriticky nemocných a dedikovaným studiím u obézních pacientů se v posledních letech podařilo získat více informací o vhodném dávkování u této populace. Přesto pro celou řadu běžně používaných antibiotik validní informace stále chybí a tam, kde k dispozici jsou, se často jedná o doporučení založené na nepřímých důkazech bez klinické validace. Tato práce se snaží přinést základní přehled dostupných informací a doporučení pro úpravu dávek tam, kde jsou k dispozici.

Klíčová slova: antibiotikum, obezita, nadváha, dávkování, farmakokinetika, farmakodynamika.

Current recommendations for antibiotic dosing in obese patients

Obesity is a growing societal and population health problem the prevalence of which has increased significantly in the recent decades. Pathophysiological changes associated with obesity can alter the pharmacokinetics (PK) of anti-infective drugs and result in subtherapeutic levels and treatment failure. Due to complex changes in distribution volume and elimination functions, a simple correction based on total body weight would often lead to overdosing and risk of toxicity. Thanks to a number of PK studies evaluating antibiotic doses in the critically ill and thanks to dedicated studies in the obese we have gained new insights into adequate dosing in the recent years. Despite this, the information is still lacking for many of the most commonly prescribed antibiotics and where it is available, the recommendations are often based on indirect evidence rather than clinical validation. This paper offers a comprehensive look at the current evidence and recommendations (where available) for dose adjustments in the obese patient.

Key words: antibiotic, obesity, overweight, dosing, pharmacokinetics, pharmacodynamics.

Obezita představuje závažný společenský a medicínský problém. Dle recentních údajů SZÚ je přes 60 % české populace v pásmu nadváhy (body mass index, BMI > 25 kg/m²) či obezity (BMI > 30 kg/m²) (1) a péče o extrémně obézní pacienty (BMI > 40 kg/m²) si stále více vyžaduje speciální přístup a vybavení (2). Obezita představuje nejen rizikový faktor pro vznik a závažnější průběh infekce (3), ale ovlivňuje zároveň farmakokinetiku podávaných léčiv, včetně antimikrobních přípravků.

Vliv obezity na farmakokinetiku léčiv

Osud léčiva v těle je možno popsat čtyřmi základními fázemi – absorpcí, distribucí, metabolismem a exkrecí. Obezita a s ní spojené patofyziologické změny mohou ovlivnit každou z těchto fází.

Absorpce

Přestože žaludek není primárním místem vstřebávání většiny léčiv, změna gastrického pH může významně ovlivnit absorpci dalších podávaných léčivých přípravků. Obezita je spojena s vyšším výskytem gastrointestinální refluxní choroby (GERD) a užíváním přípravků zvyšujících pH, jako jsou inhibitory protonové pumpy (PPI) a/nebo antacida. Například absorpce a systémová expozice doxycyklinu může být při vyšší současné podávání PPI významně snížena (4) a souhrn údajů o přípravku (SPC) doporučuje se současnému podávání s výše uvedenými přípravky vyhnout (5). Ovlivnění motility žaludku a rychlosti pasáže tenkým střevem může vést ke změnám vstřebávání, ale tyto změny jsou dle současně dostupných údajů nekonstantní a klinicky

MUDr. Jan Strojil, Ph.D.

Ústav farmakologie, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze
jan.strojil@lfmotol.cuni.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2024;70(5):295-302

Článek přijat redakcí: 15. 7. 2024

Článek přijat po recenzích: 15. 8. 2024

zřejmě méně významné (6). Podobně stav po provedené bariatrické operaci může přispět k nižšímu vstřebávání, především betalaktamů a makrolidů, a tak dále zvýšit riziko poddávkování (7).

Distribuce

Distribuční objem (Vd) představuje objem, ve kterém se podaná dávka rozpustí, a ovlivňuje tak dosažené hladiny. U antibiotik je toto klinicky významné nejen v kontextu nasycovacích dávek a rychlého dosažení účinných koncentrací.

Obezita představuje nejen celkové zvětšení objemu tkání, ale také změnu jejich složení a poměru. Celková tělesná hmotnost (TBW, total body weight) se skládá z tukové hmoty (FM, fat mass) a beztukové tělesné hmoty (LBM, lean body mass), u zdravých lidí v poměru 15 % : 85 %. Samotná LBM se pak skládá ze tří složek, cca 55 % TBW představují buněčné tkáně, 25 % extracelulární voda a 5 % minerály (6). Při rozvoji obezity nedochází ke zvětšování těchto kompartmentů stejnou měrou. Přestože LBM stoupá, roste relativně pomaleji než FM. Celou situaci však komplikuje skutečnost, že u části pacientů s nadváhou může být

její příčinou zvýšení samotné LBM, stejně tak podíl hydrofilního a hydrofobního kompartmentu se inter-individuálně liší dle fyzické aktivity, věku a etnicity pacienta. Ze samotné hmotnosti či BMI nelze tedy přímo usuzovat na změnu distribučního objemu a není snadné najít odpověď na otázku, kterou z hmotností použít pro řízení dávky.

Situaci dále komplikuje výrazně nižší vaskularizace tukové tkáně vedoucí k pomalejšímu a zpožděnému dosažení hladin léčivé látky, stejně tak i riziku kumulace.

Je zřejmé, že změny jednotlivých kompartmentů budou mít různý vliv na kinetiku léčiv v závislosti na jejich stupni lipofility. Pro lipofilní molekuly (např. flurochinolony, makrolidy) jejich Vd/TBW u obézních stoupá, zatímco pro hydrofilní antibiotika (např. betalaktamy, aminoglykosidy) tento poměr klesá. Poměr hydrofilního léčiva, který se distribuuje do „nadměrné“ tělesné hmoty, může zohlednit parametr Fc ve vzorci pro výpočet adjustované tělesné hmotnosti, AjbW = IBW + Fc (TBW - IBW), kde IBW je ideální tělesná hmotnost dle Devina (8). Například hodnota Fc pro aminoglykosidy je 0,4, zatímco pro většinu cefalosporinů je 0,3.

Tab. 1. ???

ATB	Charakter	Doporučení	Poznámka
Amikacin	hydrofilní	použít AdjBW pro iniciální dávku; řídit se dle eGFR	dále dle TDM
Amoxicilin	hydrofilní	horní hranice doporučeného rozmezí	CAVE toxicita klavulanátu při zvyšování dávek na dopor. rozmezí!
Azitromycin	lipofilní	nejsou data	
Cefazolin	hydrofilní	vyšší profylaktické dávky u obézních (min. 2 g nad 80 kg a 3 g nad 120 kg), opakování dávky při delších výkonech horní hranice doporučeného rozmezí v terap. podání	dle SPC až 6 g/den, v literatuře až 8 g/den
Cefepim/ceftazidim	hydrofilní	horní hranice doporučeného rozmezí	prodloužené infuze
Ceftriaxon	hydrofilní	horní hranice doporučeného rozmezí	
Cefuroxim	hydrofilní	opakované podání v profylaxi, pro terapeutické užití nejsou data, zvážet vyšší frekvenci podávání	zvážet podávání à 8 h
Ciprofloxacin	lipofilní	horní hranice doporučeného rozmezí	
Doxycyklin	lipofilní	nejsou data	
Fenoxymetylpenicilin	hydrofilní	horní hranice doporučeného rozmezí	preferovat vyšší frekvenci dávkování
Flukloxacilin	hydrofilní	horní hranice doporučeného rozmezí	
Fosfomycin	hydrofilní	vyšší dávky u obézních se zvýšenou filtrací či vyšší MIC	
Gentamicin	hydrofilní	použít AdjBW pro iniciální dávku; řídit se dle eGFR	dále dle TDM
Imipenem/cilastin	hydrofilní	nejsou data; horní hranice dopor. rozmezí	CAVE riziko křečí při předávkování
Klaritromycin	lipofilní	nejsou data	
Klindamycin	lipofilní	i. v. 600 mg à 6 h nebo 900 mg à 8 h; p. o. 450–600 mg à 6 h. nebo 600–900 mg à 8 h	max. doporučená dávka je 2700 mg/den, u život ohrožujících infekcí až do 4800 mg denně
Kotrimoxazol	lipofilní	u SSTI až 320 mg TMP p. o. à 12 hod nebo 8–10 mg TMP/kgAdjBW/den v rozdělených dávkách	nepřekračovat 960 mg TMP/den
Levofloxacin	lipofilní	horní hranice doporučeného rozmezí	
Linezolid	hydrofilní	zřejmě bez nutnosti úpravy dávky	CAVE toxicita
Meropenem	hydrofilní	až 2 g à 8 h v prodloužené infuzi	TDM, pokud je k dispozici
Metronidazol	lipofilní	úprava dávky zřejmě není nutná	
Moxifloxacin	lipofilní	úprava dávky zřejmě není nutná	
Nitrofurantoin	lipofilní	nejsou data	
Piperacilin/tazobaktam	hydrofilní	horní hranice doporučeného rozmezí	TDM, pokud je k dispozici; prodloužené infuze
Teikoplanin	hydrofilní	na základě TBW dle SPC	
Tigecyklin	lipofilní	horní hranice doporučeného rozmezí; dávkování dle závažnosti	
Vankomycin	hydrofilní	nasycovací dávka, dále dle TDM k dosažení PK/PD cíle	Nutnost TDM, CAVE předávkování, opatrně nad 4,5 g/den

Zkratky: AdjBW – adjustovaná tělesná hmotnost; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; MIC – minimální inhibiční koncentrace; PK/PD – farmakokinetický/farmakodynamický; SSTI – infekce kůže a měkkých tkání; TDM – terapeutické monitorování koncentrací; TPM – trimetoprim

Metabolismus

Řada léků (ne však všechny) je před vyloučením z organismu metabolizována, většinou v játrech. Výsledkem je změna molekuly usnadňující její exkreci z organismu, při tom může ale nemusí dojít ke změně aktivity molekuly léčiva (aktivní vs. neaktivní metabolity, pro-drugs). V druhé fázi může dojít ke konjugaci molekuly a tím dalším zvýšení její rozpustnosti. Při perorálním podání může již první průchod portálním řečištěm vést k metabolismu významné části podané dávky (tzv. first-pass effect). Metabolismus léčiva závisí na samotné metabolické játerní extrakci a také na průtoku krve játry, obojí může být u obézních pacientů změněno (6). U obézních dochází např. ke snížení metabolické aktivity hlavního systému CYP3A4 (cytochrom P450 3A4) cca o 5 % při každých 10 % zvýšení tělesné hmotnosti (9). Ostatní enzymy systému CYP450 mohou být ovlivněny, a to oběma směry. Zvyšuje se průtok krve játry a jejich objem, což zvyšuje metabolismus, avšak přítomnost NASH/NAFLD (non-alcoholic steatohepatitis/non-alcoholic fatty liver disease) může naopak rychlost eliminace snížit. U obézních dochází ke zvýšení míry konjugace v druhé fázi metabolismu, což může teoreticky být relevantní například pro metabolismus fluorochinolonu moxifloxacinu.

Renální exkrece

Exkrece léčiv ledvinami může zahrnovat glomerulární filtraci, tubulární sekreci a/nebo tubulární reabsorpci. Odhadovaná glomerulární clearance kreatininu (eGFR) se často používá jako zástupný parametr k posouzení eliminační schopnosti organismu pro renálně vylučované léky. Je k dispozici řada vzorců pro výpočet eGFR, z nichž žádný není zcela ideální a univerzálně použitelný. Cockcroft-Gault (CG) s použitím TBW nadhodnocuje renální eliminaci, zatímco MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) ji spíše podhodnocuje. Z dostupné literatury se zdá CG s použitím LBW nej přesnější u více než třetiny léků (10), nicméně ani jeho použití není univerzální a při snížené renální funkci může být přesnější MDRD. Bohužel neexistuje univerzálně použitelný vzorec, který by byl spolehlivý napříč spektrem pacientů (6).

Zde je na místě připomenout, že zatímco vzorec CG vrací hodnotu v ml/min, jak MDRD, tak CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology) vrací hodnotu v ml/min/1,73 m². Naprostá většina SPC uvádí dávkování vztažené ke clearance kreatininu vyjádřené v ml/min, což může speciálně u obézních pacientů být výrazně odlišná hodnota (např. pacient s hmotností 200 kg může mít tělesný povrch přes 3 m²).

Stejně jako v případě játerní eliminace i zde komplikuje situaci rozvoj orgánového poškození spojeného s obezitou (obesity related glomerulopathy, ORG) a navazujících komorbidit, jako je diabetes mellitus, hypertenze a dyslipidemie (11).

V případě infekcí, především závažných infekcí a u kriticky nemocných pacientů, je situace nadále komplikována patofyziologickými změnami spojenými se zánětlivou a imunitní odpovědí, které samy o sobě mohou modifikovat farmakokinetiku podávaných antibiotik.

Pro optimální účinek antibiotika je nutné dosáhnout tzv. farmakokinetického/farmakodynamického (PK/PD) cíle, kterým může být podíl dávkovacího intervalu nad MIC či jejím násobkem, maximální dosažená hladina (c_{max}) či plocha pod koncentrační křivkou (AUC) vztažená k mi-

nimální inhibiční koncentraci (MIC). Přesná charakterizace a kvantifikace jednotlivých cílů je stále předmětem bádání.

Doporučení pro dávkování nejběžnějších antibiotik u obézních pacientů

Přestože poslední roky je pozornost nejen vědecké veřejnosti upřena na specifika terapie obézních pacientů a pro některé z nových léčiv je již hodnocení jejich dávkování u této populace součástí klinického výzkumu (přestože podíl pacientů s vyšším BMI v klinických hodnoceních je stále nízký (12)), pro řadu běžně používaných antibiotik nejsou kvalitní data a doporučení k dispozici. Pokud lze v literatuře údaje najít, často se jedná o kinetické studie na malých zdravých populacích, větší studie hodnotící riziko selhání léčby a/nebo její toxicity jsou vzácné. S ohledem na rostoucí podíl obézních pacientů v našich ordinacích je jisté i toto zkoumání naším úkolem do budoucna, a to i pro léky, které používáme již přes půl století.

Následuje přehled dostupných doporučení pro nejběžněji používaná antibiotika, více méně v pořadí jejich spotřeby v ČR. Tam, kde to dostupná data umožňují, je v rámečku uvedeno doporučení pro úpravu dávkování pro dané antibiotikum/skupinu, v případě ostatních je v textu uveden závěr založený na extrapolaci či teoretickém podkladu.

Betalaktamy

Peniciliny

Amoxicilin (a kyselina klavulanová)

Amoxicilin je betalaktamové antibiotikum, které samotné či v kombinaci s kyselinou klavulanovou (ko-amoxicilin) patří mezi nejpoužívanější antibiotika vůbec. SPC u nás registrovaných přípravků neobsahuje doporučení pro dávkování u obézních pacientů, maximální doporučená dávka je 1,2 g až 8 hodin i. v. formy koamoxicilinu či 1 g až 8 hodin ve formě tablet (jak pro kombinaci, tak pro samotný amoxicilin).

Obezita (BMI > 30 kg/m²) byla identifikována jako jeden z rizikových faktorů selhání terapie amoxicilinem v restropektivní databázové studii publikované týmem Longo et al. (13). V kohortě 6 179 pacientů došlo k selhání antibiotické terapie (nutnost dalšího předpisu, hospitalizace) u 828 (13,4 %), obezita (přítomna u 21,4 % pacientů) byla identifikována jako významný nezávislý rizikový faktor s OR (odds ratio) 1,26 (95% CI 1,03–1,52). Nej předepisovanějším antibiotikem v kohortě byl právě amoxicilin (16 % všech předpisů).

Recentní farmakokinetická studie u zdravých obézních a neobézních dobrovolníků popsala 23% snížení expozice amoxicilinu u obézních pacientů s rizikem selhání terapie (14). Ve studované populaci autoři doporučují dávkování založené na TBW navzdory hydrofilní povaze hodnoceného antibiotika. Je však třeba mít na paměti, že studovaná obézní populace měla průměrné BMI 33 kg/m² a nebyli v ní pacienti s váhou vyšší než 150 kg. Lze předpokládat, že u extrémně obézních by použití TBW při ještě vyšším relativním podílu FM u hydrofilního antibiotika vedlo spíše k nadhodnocení potřebné dávky. Eliminační poločas nebyl změněn v důsledku zvýšené renální exkrece při hyperfiltraci, proto se ani při vyšší dávce nepředpokládá akumulace.

Rocha et al. zkoumali expozici amoxicilinu (jedna 500 mg dávka perorálně) u 8 pacientů s průměrným BMI 46 kg/m² podstupujících bariatrický chirurgický výkon. Popsali významné 3,5násobné zvýšení expozice vyjádřené jako AUC (plocha pod křivkou) a 2,8násobné zvýšení maximální dosažené hladiny C_{max} . Další studie hodnotící kinetiku u 27 obézních zdravých dobrovolníků na základě provedené Monte Carlo simulace uvádí, že při dávce 1,2 g à 8 hodin i. v. či 1,25 g à 8 h p. o. (tato dávka není v ČR registrována) by mělo 95 % pacientů dosáhnout cíle udržení volné koncentrace nad minimální inhibiční koncentrací (MIC) po alespoň 40 % dávkovacího intervalu pro MIC 0,5 mg/l (i. v. podání) a 1,0 mg/l (p. o. podání) (15). Důvod vyšší účinnosti perorální formy je zde v delším trvání dosažených hladin při pomalejším průchodu léčiva organismem (poločas amoxicilinu je velmi krátký a po 30min. podání intravenózní dávky dochází k rychlému poklesu koncentrací). Pokud je k dispozici, lze u kriticky nemocných pacientů s více faktory měnícími kinetiku použít terapeutické monitorování koncentrací (TDM) amoxicilinu (16). Montanta et al. popisují sníženou absorpci amoxicilinu u obézních pacientů po bariatrickém výkonu ve srovnání s neobézní populací, s vyšší expozicí (AUC i c_{max}) po podání ekvivalentní dávky ve formě suspenze (17).

Doporučení pro piperacilin/tazobaktam: Obezita může vést ke snížené expozici, především tam, kde je současně přítomno závažné onemocnění a zvýšená renální clearance, případně vyšší MIC etiologického agens. Bez použití TDM je vhodné použít vyšší dávky a prodloužené infuze.

Fenoxymethylpenicilin (V-penicilin)

V literatuře ani v SPC nejsou dostupné údaje pro dávkování penicilinu u obézních pacientů, nicméně z údajů dostupných pro amoxicilin lze extrapolovat doporučení pro použití dávek při horní hranici rozmezí, s ohledem na PK/PD cíl udržení času nad MIC je vhodné volit vyšší frekvenci dávkování i přes určité nepohodlí, které to představuje pro pacienta.

Flukloxacilin

Kinetika flukloxacilinu je výrazně ovlivněna jeho vysokou vazbou na plazmatické bílkoviny, která vyžaduje pro provádění TDM ideálně stanovení volné frakce k zajištění dostatečné doby, kdy tato přesahuje MIC (18). V literatuře je dostupná řada studií hodnotících dávkování u kriticky nemocných, vliv hypoalbuminemie a zvýšené renální clearance, nicméně konkrétní data pro dávkování u extrémně obézních pacientů zatím chybí. Jako vhodné se jeví opět použití dávek při horní hranici rozmezí (až 12 g/den) s deeskalací dle kultivačních výsledků a klinické odpovědi.

Piperacilin/tazobaktam

Podobně jako u jiných betalaktamů, i v případě piperacilinu/tazobaktamu, je PK/PD cílem udržení času nad MIC a mezi rizikové faktory selhání terapie patří vedle obezity zvýšená renální clearance, kritický stav, rezistentní infekce. Řada farmakokinetických a klinických studií doporučuje stejně jako v případě karbapenemů použití prodloužených infuzí k optimalizaci dávkování, s využitím TDM tam, kde je to možné.

Klinická studie hodnotila 112 pacientů s enterobakterovou infekcí a nepopsala významný rozdíl mezi těmi s obezitou a bez ní (19). Další studie hodnotící standardní a zvýšené dávkování u 28 pacientů (až 9 g à 8 hodin) popisuje výraznou interindividuální variabilitu (20). Standardní dávkování 4,5 g à 6 hodin by bylo dostatečné pouze u 8 % pacientů s clearance kreatininu ≥ 80 ml/min a pouze u 46 % celkové populace.

Doporučení pro (ko-)amoxicilin: při nedostatku klinických studií je doporučeno se držet horního rozmezí jinak doporučeného dávkování. CAVE: pokud je indikováno podání klavulanátu (což často není), je potřeba při zvyšování dávky nad rámec doporučení pamatovat na jeho toxicitu (i. v. forma čistého amoxicilinu není v ČR dostupná). Stejně tak je vhodné pamatovat u vyšších dávek na riziko krystalurie a předcházet jí dostatečnou hydratací pacienta.

Cefalosporiny

Cefazolin

Cefazolin je cefalosporin první generace běžně využívaný k chirurgické profylaxi. K dispozici jsou farmakokinetické i klinické studie hodnotící vhodnost úpravy dávek u obézních pacientů. Nedávné systematické review z roku 2022 shrnuje 3 klinické a 15 farmakokinetických studií hodnotících vhodnost standardní 2g dávky cefazolinu (21). Dvě z klinických studií hodnotily podání 3g profylaktické dávky u obézních pacientů a nezjistily statisticky významný rozdíl ve výskytu chirurgických infekcí u pacientek rodících císařským řezem (22) či pacientů podstupujících různé elektivní chirurgické výkony (23). Třetí klinická studie hodnotila výskyt chirurgických infekcí u obézních pacientů, kterým byla podána standardní 2g dávka, a popsala numericky zvýšené riziko infekce, které však nebylo statisticky signifikantní (8,6 % vs. 4,6 %; $p = 0,25$). Z 15 farmakokinetických studií 6 došlo k závěru, že 2 g dávka je nedostatečná, zatímco 9 souhlasilo se závěrem klinických studií (21). Dosažení jednoznačného závěru je komplikováno malou velikostí studovaných populací v těchto studiích, což limituje sílu provedených Monte Carlo simulací. Zmiňované review (21) uzavírá, že 2 g dávka je zřejmě dostatečná v prevenci infekcí i u obézních pacientů, s limitací trvání chirurgického výkonu do 4 hodin. Retrospektivní analýza 38 tisíc ortopedických výkonů z centra na Novém Zélandu nicméně ukázala významně zvýšené riziko infekce (OR 2,19; 95% CI 1,61–2,99; $p < 0,0001$) u pacientů s nedostatečnou dávkou cefazolinu (definováno jako 1 g při hmotnosti nad 80 kg či méně než 3 gramy při hmotnosti nad 120 kg) (24) a autoři doporučují vyšší dávkování s předpokládanou nákladovou efektivitou s ohledem na vysokou cenu léčby infekčních komplikací při NNT = 83 (NNT = number needed to treat, tedy nutnost podání 83 vyšších dávek k prevenci jedné perioperační infekce). Retrospektivní kohortová studie hodnotící podání vysokých terapeutických dávek cefazolinu (až 9 g/den) obézním pacientům s chirurgickou infekcí udává dobrou toleranci a bezpečnost (25) takového podání a lze tedy předpokládat, že jednorázové podání vyšší profylaktické dávky by nemělo představovat významné riziko. Pro jednoznačné doporučení na hmotnosti závislého dávkování však stále chybí dostatečně silné klinické důkazy.

Cefuroxim

Tento cefalosporin druhé generace patří v ČR (nutno říci nezaslouženě) mezi nejepředepisovanější antibiotika. Podobně jako v případě amoxicilinu se jedná o betalaktamové antibiotikum, hydrofilní molekulu s primárně renální exkrecí.

Literární údaje týkající se dávkování cefuroximu u obézních pacientů jsou velmi omezené a stejně jako u cefazolinu pocházejí především z oblasti chirurgické profylaxe. Studie hodnotící pomocí mikrodialýzy tkáňové koncentrace u 18 prasat zjistila, že dávka cefuroximu 20 mg/kg vede k dosažení dostatečných koncentrací k prevenci infekce (26), nicméně humánní studie hodnotící zvýšenou profylaktickou dávku u obézních pacientů (3 g vs. 1,5 g) nepopsala významný efekt na prevenci vzniku infekce chirurgické rány u ortopedických výkonů (hazard ratio 0,7, 95% CI 0,3–1,6) (27) a autoři uzavírají, že pro detekci případného efektu zvýšené dávky v terénu řady rizikových faktorů u obézních pacientů je i kohorta více jak 17 tisíc pacientů nedostatečná. Jiná studie využívající mikrodialýzu k hodnocení tkáňových koncentrací u morbidně obézních pacientů (BMI > 40 kg/m²) podstupujících břišní operace uzavírá, že dávka 1,5 g je dostatečná pro prevenci gram pozitivních, nikoliv však gram negativních infekcí (28). Studie hodnotící koncentrace cefuroximu u obézních těhotných pacientek podstupujících porod císařským řezem uvádí, že na základě simulace lze očekávat udržení účinné koncentrace > 8 mg/l 2 hodiny po podání 1,5 gramu cefuroximu. Pokud však výkon trvá déle, je vhodné zvážit podání opakované dávky, toto autoři doporučují i u neobézních pacientek (29).

Ceftriaxon

Jedná se o cefalosporin třetí generace využívaný v léčbě řady infekcí od neuroinfektů, přes respirační a močové infekce, po infekce krevního řečiště. Na rozdíl od předchozích léčiv má vysokou vazbu na plazmatické bílkoviny (95 %), nicméně stejně jako ostatní betalaktamy je vylučován primárně renální cestou.

Stejně jako v případě amoxicilinu existují literární údaje o tom, že obezita je nezávislý rizikový faktor pro selhání antibiotické terapie ceftriaxonem. V retrospektivní studii Barbera et al. zahrnující 101 pacientů léčených ceftriaxonem bylo hodnoceno riziko klinického selhání. Polovina pacientů byla léčena pro močovou infekci, další čtvrtina potom pro respirační infekt. Většina pacientů (63,4 %) byla léčena dávkou 1 g, přestože u obézních byl statisticky nevýznamně vyšší podíl 2 g dávky (46,2 % vs. 30,6 %, $p = 0,115$). Naprostá většina (94,1 %) byla léčena jednou denní dávkou à 24 hodin. Přestože obézní pacienti dostávali častěji vyšší dávku, bylo selhání léčby pozorováno u 61,5 % obézních (BMI > 30 kg/m²) versus 40,3 % non-obézních ($p = 0,038$) (30). Data vhodná k doporučení konkrétního vyššího dávkování u obézních pacientů však nejsou v literatuře k dispozici, autoři sami uvádějí, že obézní kohorta měla i řadu dalších rizikových faktorů predisponujících k selhání léčby. S ohledem na vysokou vazbu na proteiny plazmy hraje v případě ceftriaxonu roli i jeho kinetice i případná přítomnost hypoalbuminémie, častá u závažných infekcí. Recentní retrospektivní analýza uvádí, že klinický úspěch terapie ceftriaxonem byl výrazně častější u obézní populace bez hypoalbuminémie (91,2 %) než v případě těch s koncentrací albuminu < 25 g/l (úspěch terapie jen v 77,8 %, $p = 0,038$) (31).

Cefepim/ceftazidim

Dostupná data naznačují, že u kriticky nemocných obézních pacientů a u těch s etiologickými agens s vyšší MIC může standardní dávkování být nedostatečné k dosažení uspokojivých hodnot PTA. Dávkování u non-kriticky nemocných obézních pacientů s normální či zvýšenou renální exkrecí může být nedostatečné i při použití 2 g à 8 hodin (32).

Doporučení pro cefalosporiny: Dostupné literární údaje neumožňují jednoznačné doporučení pro vyšší dávkování cefalosporinů u obézních pacientů. Stejně jako v případě penicilinů je asi rozumné se u obézních pacientů držet horního hrany běžně doporučovaného dávkovacího rozmezí.

V případě chirurgické profylaxe lze zvážit opakované podání při delším trvání výkonu a u pacientů se zvýšenou renální exkrecí.

U terapeutického podání především u kriticky nemocných může být výhodné využít prodloužené infuze a TDM tam, kde je k dispozici. Zvážit vliv alterovaných eliminačních funkcí a známou či předpokládanou MIC etiologického agens.

V případě zvyšování dávek nad rámec uvedený v SPC je vhodné volit vyšší četnost (např. p.o. cefuroxim à 8 hod) k lepšímu udržení PK/PD cíle času nad MIC.

Karbapenemy

Meropenem

Chung et al. porovnali dávkování meropenemu u 19 zdravých dobrovolníků a došli k závěru, že obezita samotná není důvodem úpravy dávky (33). Prodloužené 3hodinové infuze 1 g à 6 hodin či 2 g à 8 hodin měly v simulaci nejvyšší pravděpodobnost dosažení cíle 100 % času nad MIC bez ohledu na stupeň obezity pacienta. Tyto závěry podporují výsledky studie Alobaid et al., které opět zdůrazňují význam renální clearance a užitečnost prodloužených infuzí u kriticky nemocných (34), obezita sama o sobě není důvodem pro zvýšení dávky při nepřítomnosti dalších rizikových faktorů.

Imipenem/cilastin

Naše vlastní data z farmakokinetické studie imipenemu u kriticky nemocných (35) ukazují vyšší riziko nedostatečného dosažení cílových hodnot času nad MIC u obézních pacientů s BMI > 30 kg/m². Nedávno publikovaná kazuistika ilustruje možnost použití TDM imipenemu s modelem řízeným dávkováním u rizikového obézního pacienta (36). Letos byla dokončena open-label farmakokinetická studie imipenemu-relebaktamu u 12 obézních pacientů bez infekce hospitalizovaných na JIP, publikace jejich výsledků se očekává (37).

Doporučení pro karbapenemy: Úprava dávkování není zřejmě potřeba u obézních pacientů bez dalších rizikových faktorů. V případě přítomnosti zvýšené renální clearance (ARC), průkazu či předpokladu vyšších MIC etiologických agens a u kriticky nemocných pacientů je doporučeno využít TDM tam, kde je dostupné, podávání prodloužených infuzí, které zvyšují šanci na dosažení relevantních PK/PD cílů.

Tetracykliny a jejich analoga

Doxycyklin

Na druhém místě ve spotřebě antibiotik v ČR stojí doxycyklin, tetracyklinové širokospektré antibiotikum. Jedná se o lipofilní molekulu, což

jej predisponuje k velkému distribučnímu objemu, vylučován je cestou renální i hepatální bez významného podílu metabolismu. Reabsorbce prodlužuje jeho poločas. V literatuře nejsou dostupné studie hodnotící vliv obezity na dávkování a riziko klinického selhání doxycyklinu, publikována byla studie subantibiotických (40 mg) dávek doxycyklinu v terapii rosacey, kde stejná dávka u obézních pacientů měla stejný či lepší účinek v hojení lézí (38). Extrapolace těchto závěrů na terapeutické použití ve standardním dávkování je však sporná. Doporučení pro použití doxycyklinu v léčbě sexuálně přenosných infekcí neuvádějí úpravu dávek na základě tělesné hmotnosti (39).

Tigecyklin

Jedná se o tetracyklinový analog, glycylycyklin. Podobně jako doxycyklin je to lipofilní molekula s velkým distribučním objemem. Retrospektivní analýza ukázala statisticky významně nižší mortalitu (0 % vs. 40 %, $p < 0,01$) při použití vyšších dávek (100 mg i. v. à 12 hod) ve srovnání se standardním dávkování (40). Tento rozdíl však nemusí být nutně závislý na tělesné hmotnosti pacienta a spíše může být funkcí bakteriální rezistence. Práce používající in vivo mikrodialýzu ke stanovení koncentrací v intersticiální tekutině po podání nasycovací dávky u 30 obézních a neobézních pacientů podstupujících onkochirurgický výkon popsala významně nižší koncentrace v plazmě u obézních ($1,31 \pm 0,50$ vs. $2,27 \pm 1,40$ mg/l) (41). Volná frakce v plazmě stanovená pomocí ultrafiltrace a odpovídající plocha pod křivkou se mezi skupinami nelišily. Koncentrace v intersticiální tekutině byly nižší než v plazmě, více ve skupině obézních, plocha pod křivkou za 8 hodin (AUC_{8h}) byla $0,51 \pm 0,22$ hmg/l u obézních oproti $0,79 \pm 0,23$ hmg/l u neobézních. Jelikož se jedná o výsledky po jednorázovém podání, zdůrazňují potřebu odpovídající nasycovací dávky u pacientů se zvětšeným distribučním objemem Vd.

Doporučení pro tetracykliny: Při nedostatku klinických dat je zřejmě vhodné se držet horní hranice dávkovacího rozmezí. V případě tigecyklinu je u pacienta s předpokladem gram negativní infekce vyšší dávkování doporučováno bez ohledu na tělesnou hmotnost.

Makrolidy

V literatuře je minimum dostupných údajů pro úpravu dávkování makrolidových antibiotik u obézních pacientů. Jelikož se jedná o lipofilní molekuly, lze předpokládat, že jejich distribuční objem bude při extrémní tělesné hmotnosti zvětšen. Dostupná je klinická studie hodnotící jednorázové podání azitromycinu v prevenci infekce u rodiček, kde standardní dávka byla stejně účinná bez ohledu na přítomnost obezity (42), nicméně extrapolace na terapeutické indikace je zde obtížná.

S ohledem na minimum informací dostupných v publikované literatuře není možné doporučení pro úpravu dávkování. Pro nejčastěji užívaný makrolid v ČR, klaritromycin, nejsou údaje dostupné.

Sulfonamidy

Kotrimoxazol (sulfamethoxazol/trimetoprim)

Jedná se kombinaci lipofilních molekul s primárně renální exkrecí. Podobně jako u makrolidů není k dispozici mnoho údajů o vlivu ex-

trémní obezity na potřebnou dávku, doporučení je použít AjBW s korekčním faktorem $F_c = 0,4$, nicméně toto doporučení je extrapolováno ze studie hodnotící sulfisoxazol (43). Podobně jako v jiných případech je doporučeno v terapii obézních se závažnou infekcí volit dávkování při horní hranici rozmezí.

Linkosamidy

Klindamycin

Podobně jako u makrolidů se jedná o lipofilní molekulu, která má relativně vysokou vazbu na plazmatické bílkoviny a primární biliární eliminaci. Literární údaje jsou omezené, farmakokinetická studie provedená u 220 dětí léčených klindamycinem, z nichž 76 mělo BMI nad 95. percentil odpovídající jejich věku, zjistila, že dávkování vztahené na TBW se zdá být vhodné pro neobézní i obézní děti (44). Specifická doporučení pro dávkování u obézních dospělých nejsou k dispozici, jako vhodné se jeví opět se přiklonit k horní hranici rozmezí.

Fluorochinolony

Ciprofloxacin

Ciprofloxacin patří mezi hydrofilní fluorochinolony, širokospektrá rezervní antibiotika. Údaje o vlivu obezity na jeho dispozici v organismu jsou rozporupné, nicméně farmakokinetická studie provedená na 28 pacientech ukázala, že po jednorázovém podání lze očekávat nižší penetraci do tkání ve srovnání s neobézní populací, přestože hodnoty absorpční konstanty, distribučního objemu a clearance nebyly mezi skupinami významně odlišné (45). Hollenstein et al. hodnotili plazmatické a tkáňové koncentrace po podání dávky ciprofloxacinu upravené na TBW. Zatímco maximální i minimální koncentrace v plazmě byly u obézních výrazně vyšší ($9,97 \pm 5,64$ a $0,44 \pm 0,10$ mg/l vs. $2,59 \pm 1,06$ a $0,19 \pm 0,09$ mg/ml), relativní tkáňová expozice byla při tomto dávkování stále menší u obézní kohorty (podíl AUC v tkáni k AUC v plazmě, $0,45 \pm 0,27$ vs. $0,82 \pm 0,36$, $p < 0,01$) (46). Simulace ukazují, že dávky 400 mg à 6–8 hodin mohou být nutné k dosažení stejné tkáňové expozice jako u neobézních pacientů, kterým je podáváno 400 mg i. v. à 12 hodin. Tyto údaje podporují podávání vyšších dávek pacientům s tělesnou hmotností nad 140 kg, nicméně klinická validace chybí.

Levofloxacin

Farmakokinetická retrospektivní analýza dat od 68 pacientů s dostupnou hladinou levofloxacinu neprokázala zvýšení clearance u pacientů s vyšší tělesnou hmotností, autoři doporučují úpravu dávky u obézních v závislosti na eGFR odhadnuté pomocí vzorce CG s využitím IBW, a to v rozmezí 500–1 250 mg/den k > 95% šanci dosažení účinné AUC (47). Stejně jako v ostatních případech je nutné brát v potaz předpokládanou citlivost patogenu a využít TDM tam, kde je k dispozici.

Moxifloxacin

Omezené údaje ze subanalýzy klinického hodnocení omadacyklinu, kde byl moxifloxacin použit jako komparátor, neukazují na nutnost úpravy dávky u obézních pacientů (48).

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 oběžné 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 oběžné 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 $70 \cdot (TBW/70)^{0,73}$. 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 redukcí 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).

V každém případě je vhodné monitorování a individualizace pomocí TDM, především u nestabilních a kriticky nemocných pacientů a u těch, kde je z důvodu vyšších MIC nutno cílit na koncentrace při horní hranici doporučeného rozmezí.

Amikacin

Literární údaje týkající se dávkování amikacinu u obézní populace jsou omezené, většina dat pochází ze studií provedených v 80. letech 20. století (61). Stejně jako u gentamicinu se zdá být vhodná korekce na AdjBW s použitím $F_c = 0,4$ a využití TDM k individualizaci dávky a optimalizaci expozice.

Doporučení pro aminoglykosidy: Jako vhodné se jeví dávkování založené především na renální clearance. Při přepočtu dávky na hmotnost u extrémně obézních je vhodné použít AdjBW či upravenou „dosing weight“ a využít časné a opakované kontroly koncentrací u nestabilních pacientů k prevenci toxicity. Nově diskutovaný PK/PD cíl AUC/MIC vyžaduje klinickou validaci.

Nitrofurantoin

Pro úplnost zahrnujeme v přehledu i nitrofurantoin, přestože údaje pro jeho dávkování u obézních nejsou dostupné vůbec. S ohledem na jeho indikaci – terapie nekomplikovaných močových infekcí – je pro jeho účinek důležitá především renální exkrece (cca 40 % podané dávky se objeví v moči) a změny distribučního objemu u obézních s vlivem na plazmatické hladiny tedy nebudou zřejmě hrát klinicky významnou roli. Za zmínku stojí absorpce v horní části zažívacího traktu s nutností rozpuštění podané dávky v žaludku (proto doporučení podávání s jídlem ke zpomalení pasáže žaludkem). U obézních pacientů po bariatrickém výkonu existuje riziko selhání léčby při nedostatečném vstřebávání (62).

Závěr

Jak je zřejmé z textu, navzdory pokrokům v posledních letech (řada citovaných publikací je mladších 5 let) jsou informace k dávkování antibiotik u obézních pacientů kusé a nedostatečné pro jednoznačné

klinické doporučení. Ve velké většině případů je racionální se držet horní hranice doporučeného rozmezí a pečlivě sledovat účinek a toxicitu terapie, využít TDM tam, kde je dostupné. Především u hydrofilních léčiv je potřeba pamatovat, že dávkování přepočtené na celkovou tělesnou hmotnost může vést k předávkování pacienta, ale ani toto pravidlo není bez výjimek. Rozhodnutí o podané dávce je ovlivněno kromě tělesné hmotnosti pacienta celou řadou dalších faktorů včetně clearance, MIC, závažnosti infekce a rizika případných nežádoucích účinků. Volit musíme proto vždy v kontextu komplexního zhodnocení pacienta a jeho choroby i jejího předpokládaného dalšího vývoje.

S ohledem na nedostatek kvalitních údajů u běžně podávaných léčiv je potřeba apelovat provádění klinických hodnocení a publikaci zkušeností. Jak je z přehledu zjevné, i malý soubor pacientů bez hodnocení mortality či morbidit může být relevantním a cenným zdrojem, který v současné době stále chybí. Očekávat v dohledné době změnu SPC jednotlivých přípravků bohužel nelze, pokud nebudou držitelé rozhodnutí o registraci k takovému postupu motivováni regulátory či ekonomicky.

Přínosem v terapii této specifické populace může být tlak na další zavádění a rozšiřování dostupnosti metod TDM k možnosti ověření adekvátnosti plazmatických hladin, tím spíše při volbě dávek mimo běžné rozmezí doporučované v SPC. Právě tyto subpopulace jsou doménou, kde TDM může být zcela zásadním přínosem i pro léčiva, která nepatří mezi ty běžně monitorovaná.

Zájemcům o podrobnější studium lze doporučit práci publikovanou v roce 2023 Meng et al. v časopise *Pharmacotherapy* (54) a letošní review publikované v *Antimicrob. Agents Chemother* (63). Praktická doporučení pro praxi lze v přehledné formě najít v dokumentu *Stanford Healthcare Antimicrobial Dosing Guide for Obesity*, jehož autorem je taktéž Lina Meng, ale na rozdíl od výše uvedeného review obsahuje doporučení i pro dávkování antivirotik a antimykotik (64). Podobný dokument je k dispozici na stránkách kanadské Northern Health a shrnuje dávkování běžných antiinfektiv u různých stupňů renální insuficience a u obézních (65).

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Čechová S. Více než 60 procent Čechů má nadváhu, trpí jí až čtvrtina dětí. Obezita způsobuje závažné zdravotní komplikace, SZÚ | Oficiální web Státního zdravotního ústavu v Praze. Accessed: Jul. 04, 2024. [Internet]. Available from <https://szu.cz/aktuality/vice-nez-60-procent-cechu-ma-nadvahu-trpi-ji-az-ctvrtina-deti-obezita-zpusobuje-zavazne-zdravotni-komplikace/>.
2. Nová jednotka intenzivní metabolické péče – Všeobecná fakultní nemocnice v Praze. Accessed: Jul. 04, 2024. [Internet]. Available from: <https://www.vfn.cz/aktuality/nova-jednotka-intenzivni-metabolicke-pece-2/>.
3. Pugliese G, Liccardi A, Graziadio C, et al. Obesity and infectious diseases: pathophysiology and epidemiology of a double pandemic condition. *Int. J. Obes.* 2005;46(3):449–465. Available from doi: 10.1038/s41366-021-01035-6.
4. Grahnén A, Olsson B, Johansson G, et al. Doxycycline carrageenate – an improved formulation providing more reliable absorption and plasma concentrations at high gastric pH than doxycycline monohydrate. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1994;46(2):143–146. Available from doi: 10.1007/BF00199878.
5. Ratiopharm GmbH, DOXYBENE 200 mg tablety. May 16, 2024. Accessed: Jul. 04, 2024. (Online). Available from <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/68699>
6. Gouju J, Legeay S. Pharmacokinetics of obese adults: Not only an increase in weight. *Biomed. Pharmacother.* 2023;166:115281. Available from doi: 10.1016/j.biopha.2023.115281.
7. Anvari S, Lee Y, Lam M, et al. The Effect of Bariatric Surgery on Oral Antibiotic Absorption: a Systematic Review. *Obes. Surg.* 2020;30(8):2883–2892. Available from doi: 10.1007/s11695-020-04623-z.
8. McCarron MM, Devine BJ. Clinical Pharmacy: Case Studies: Case Number 25 Gentamicin Therapy. *Drug Intell. Clin. Pharm.* 1974;8(11):650–655. doi: 10.1177/106002807400801104.
9. Krogstad V, et al. Correlation of Body Weight and Composition With Hepatic Activities of Cytochrome P450 Enzymes. *J. Pharm. Sci.* 2021;110(1):432–437. Available from doi: 10.1016/j.xphs.2020.10.027.
10. Lim WH, Lim EM, McDONALD S. Lean body mass-adjusted Cockcroft and Gault formula improves the estimation of glomerular filtration rate in subjects with normal-range serum creatinine. *Nephrology.* 2006;11(3):250–256. doi: 10.1111/j.1440-1797.2006.00560.x.
11. D'Agati VD, et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nat. Rev. Nephrol.* 2016;12(8):453–471. Available from doi: 10.1038/nrneph.2016.75.

**Další literatura u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz**