

TBW. Referenční výpočet není definován (28), ale jako racionální se jeví ve výpočtech dle CG využít místo celkové tělesné váhy LBW, nebo $ABW_{0,4}$, protože produkce kreatininu je odrazem funkce svalové hmoty, která je hlavní komponentou tukuprosté hmotnosti (26). Dle studie Anastasia et al. glomerulární filtrace a průtok krevní plazmy ledvinami korelují u jedinců s obezitou 3. stupně lépe s výškou než s tělesným povrchem, což odpovídá předpokladu, že výška je odrazem LBW (31). Graf 3 znázorňuje srovnání výpočtu CLCr podle CG a eGFR podle novější rovnice dle CKD-EPI u pacienta s konkrétními antropomorickými parametry (běloch, 175 cm vysoký, hladina sérového kreatininu 90 $\mu\text{mol/L}$). Je patrné, že pokud je výpočet dle CKD-EPI normalizován na BSA a pro výpočet dle CG použita $ABW_{0,4}$, výsledky se výrazně podobají, což odpovídá předpokladu, že ledviny i svaly jsou součástí tukuprosté váhy a tedy i výpočet clearance kreatininu by měl tuto skutečnost zohlednit. V souboru více než 2000 pacientů s různým stupněm obezity nejlépe koreloval s měřenou clearance kreatininu právě výpočet dle CG s využitím $ABW_{0,4}$ (32).

Eliminační poločas ($T_{1/2}$)

Eliminační poločas ($T_{1/2}$) závisí přímo úměrně na Vd a nepřímo úměrně na CL. Jelikož u obézních jedinců může docházet ke změnám $T_{1/2}$ na podkladě změn obou těchto parametrů, nelze ze samotné změny $T_{1/2}$ jednoduše odvodit změny eliminačních funkcí. (7). Praktické využití $T_{1/2}$ spočívá v posouzení doby do dosažení ustáleného stavu a doby do vyloučení léčiva při přerušení jeho podávání (při stabilním dávkování po $4 \times T_{1/2}$). Prodloužení $T_{1/2}$ se může projevit např. prodloužením doby, po kterou dochází k postupnému rozvoji efektu léčiva a rovněž doby, po kterou se nejpravděpodobněji mohou objevit nebo odeznít nežádoucí účinky. Při zkrácení $T_{1/2}$ předpokládáme větší kolísání hladiny léčiva a pro vyrovnaný účinek je třeba častěji dávkovat, naopak prodloužení $T_{1/2}$ vede k vyrovnanějšímu účinku léku v průběhu dávkovacího intervalu.

Konkrétní příklady změny farmakokinetiky

Analgetika

Primární cestou eliminace *paracetamolu* jsou konjugací reakce (glukuronidace a sulfatace). Bylo popsáno zvětšení Vd a zvýšení CL u obézních. Po perorálním podání byla u obézních subjektů nižší maximální koncentrace (C_{max}) a doba do jejího dosažení byla delší. Eliminační $T_{1/2}$ se však nelišil (33, 34). Vyšší clearance, kterou pacienti musejí mít, aby udrželi stejný poločas při větším Vd, je úměrná LBW a urychluje se jak konjugace, tak i minoritní cesta eliminace přes CYP2E1, kterou vznikají hepatotoxické produkty. V podstatě to znamená, že aby bylo dosaženo podobných hladin *paracetamolu*, museli bychom obézním pacientům podávat vyšší dávky, nicméně ty by zároveň byly i toxicitější (5). Farmakokinetická studie, která porovnávala farmakokinetiku *ibuprofenu* u obézních a neobézních subjektů, rovněž prokázala zvýšení Vd i CL a nezměněný $T_{1/2}$. C_{max} byla opět signifikantně snížena, avšak maximální koncentrace bylo dosaženo za stejný čas. Tyto údaje nasvědčují potřebě vyšší dávky při nezměněném dávkovacím intervalu (35), v praxi však bude navýšování dávky u obézních limitováno potenciální gastrototoxicitou. U obou těchto analgetik tedy lze očekávat nižší efektivitu léčby při toxicitou vynuceném snížení dávek na kg tělesné hmotnosti.

U *morfinu*, který se rovněž eliminuje především konjugací s kys. glukuronovou, sice nebyly zaznamenány rozdíly v efektivitě glukuronidace a konverze na hlavní metabolity M3G a M6G probíhala u obézních podobně jako u neobézních, nicméně eliminace glukuronidů byla výrazně snížena. Z toho důvodu je při kontinuálním podání *morfinu* vyšší hladina *morfin-6-glukuronidu*, který se může podílet na analgetické odpovědi a sedaci, ale rovněž *morfin-3-glukuronidu*, který má neurotoxický potenciál (30, 36). Ve studii sledující analgetickou odpověď na jednorázově podanou dávku *morfinu* nebyly zaznamenány rozdíly mezi pacienty s různým stupněm obezity a neobézními (37). Výpovědní hodnotu dostupných studií však snižuje velká interindividuální variabilita v klinické odpovědi na léčbu, která významně snižuje možnost zaznamenat rozdíl při srovnání malých skupin pacientů. Z důvodu častého výskytu syndromu obstrukční spánkové apnoe (OSA) u obézních je doporučeno využít tzv. opioid-sparing přístupu (38), tj. kombinace opiatů s neopioidními analgetiky umožňující snížení dávky opioidu.

Antibiotická terapie

U obézních může v důsledku změn farmakokinetiky docházet při antibiotické terapii k poddávkování a selhání terapie. Určení optimální dávky je vzhledem k nedostatku informací pro mnohá léčiva problematické, mj. i z důvodu limitované použitelnosti běžných metod pro odhad GFR (viz výše). I o běžných antibioticích (ATB), jako jsou peniciliny, klaritromycin, co-trimoxazol, nebo klindamycin, je k dispozici relativně málo informací. Popsána byla nižší úspěšnost eradikace *H. pylori* u obézních pacientů při použití fixní dávky klaritromycinu a amoxicilinu stejně jako nižší úspěšnost léčby celulitidy u obézních pacientů léčených co-trimoxazolem nebo klindamycinem na dolní hranici doporučených terapeutických dávek (39, 40). Specifická doporučení pro úpravy dávky makrolidových antibiotik nebo co-trimoxazolu u obézních však nejsou k dispozici. Z farmakokinetické studie u pacientů s osteomyelitidou vyplývá, že je vhodné využít vyšších doporučených denních dávek klindamycinu (18, 41).

V předchozím textu byl již zmíněn vliv obezity na dávkování ciprofloxacinu nebo aminoglykosidových antibiotik. Z *penicilinových* ATB je nejvíce údajů o podání obézním pacientům u piperacilin/tazobaktamu, kde dochází ke zvýšení Vd i CL. Vzhledem k účinku závislému na čase, po který toto ATB překračuje minimální inhibiční koncentraci (MIC), bylo některými autory doporučeno podávat piperacilin/tazobaktam formou prodloužených infuzí pro prodloužení času nad MIC (18, 42). Pro další penicilinová antibiotika nejsou k dispozici žádná data a ke zvážení je volba horní hranice doporučených dávek (18). U *cefazolinu* bylo zjištěno, že Vd koreluje s TBW a LBW a s rostoucí hmotností klesá tkáňová penetrace tohoto antibiotika (18). Pokud jde o profylaktické podání *cefazolinu*, v některých menších retrospektivních studiích se sice neprokázal signifikantně vyšší výskyt pooperačních infekcí u obézních při podání dávky 2 g, dle doporučení vytvořených ve spolupráci několika amerických odborných společností z roku 2013 (43) je však na základě farmakokinetických studií navrženo podat v antibiotické profylaxi u chirurgických výkonů pacientům s váhou nad 120 kg zvýšenou dávku 3 g (18, 44). Navýšení dávky *karbapenemů* u obézních pacientů není nutné, na základě dostupných studií může být vhodným postupem prodloužení infuze v případě *meropenemu*.