

## 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 jaterní 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 m<sup>2</sup>. 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 m<sup>2</sup>).

Stejně jako v případě jaterní 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 našim 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 à 8 hodin i. v. formy koamoxicilinu či 1 g à 8 hodin ve formě tablet (jak pro kombinaci, tak pro samotný amoxicilin).

Obezita (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) 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). Nejpředepisovanějším 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/m<sup>2</sup> 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.