

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 ideální stanovení volné frakce k zajištění dostatečné doby, kdy tato přesahuje MIC (18). V literatuře je dostupná řada studií hodnotících dávkování u kriticky nemocných, vliv hypoalbuminémie 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 deescalací 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.