

Cefuroxim

Tento cefalosporin druhé generace patří v ČR (nutno říci nezalouženě) mezi nejpředepisovanější 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 o 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 infekci. 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 doporučeného 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 využití 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