

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, glycylycylin. 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<sub>8h</sub>) 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 rozporuplné, 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 eGRF 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).