

# Antibiootikumide annustamine ülekaalulistele

Madli Pintson<sup>1</sup>, Kersti Oselin<sup>2,3</sup>

Rasvunute (kehamassi indeks KMI > 30) osakaal on viimaste aastatega dramaatiliselt suurenenud nii laste, teismeliste kui ka täiskasvanute seas (1). Sellega seoses on muutunud aktuaalsemaks ka ülekaalulistele patsientidele ravimite annustamise teema. Ravimite farmakokineetilisi iseärasusi rasvunutel on vähe uuritud, paljude ravimite kohta puudub usaldusväärne teave täielikult. Seetõttu on keeruline anda universaalseid soovitusi, kuidas ravimite terapeutilised annused kehakaalu suurenemisega muutuvad, sest nende vastavad farmakokineetilised muutused on sageli ravimispetsiifilised. Rasvumine mõjutab ravimite jaotusruumala ja kliirensi organismis, kuid tõenäoliselt ei mõjuta nende imendumist (2).

Praegu kasutatakse sobiva ravimiannuse leidmiseks patsiendi tegelikku kehakaalu (*actual body weight*, ABW), kuid see pole päris korrektne, kuna sel puhul eeldatakse, et keha struktuurilised ja funktsionaalsed aspektid on rasvunud ja normkaalulistel isikutel enam-vähem ühesugused. Tegelikult on ülekaalulistel rasvaprotsent kehakaalu ühe kg kohta märgatavalt suurem ning lihassmass kogu kehakaalu suhtes väiksem (1, 3, 4). Farmakokineetika seisukohalt on see muutus oluline, sest muutub teatud ravimite jaotusruumala, rasvlahustuvad ravimid jaotuvad suuremal määral rasvkoesse ning nende eliminatsioon organismist

on aeglasem. Ravimite annustamiseks on kasutusel ka ideaalne kehakaal (*ideal body weight*, IBW), kuid selle kasutamise puuduseks on asjaolu, et kõik sama pikkusega inimesed peaksid saama ravimit samasuguse annuse. IBW kasutamisel ei võeta arvesse keha koostise muutusi, mis kaasnevad rasvumisega.

Ravimi eliminatsiooni organismist mõjutab nii selle renaalne kui ka hepaatiline kliirens. Rasvunutel on glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) keskmiselt 62% suurem võrreldes normkaalulistega ning selle põhjuseks peetakse neerude suurenenud verevoolu ja neerude struktuuriliseid muutusi (2, 5, 6). Neerude kaudu organismist väljutatavate ravimite korral peab arvestama nende kiirenenud eliminatsiooniga, mistõttu tuleb ülekaaluliste organismis ravimi adekvaatse kontsentratsiooni saavutamiseks kasutada suuremaid annuseid. Rasvumise mõju neerude tubulaarsele sekretsioonile pole aga teada.

Rasvunutel esineb sageli maksa rasvfiltratsioon (ka steatohepatiit), mis võib oluliselt mõjutada maksa metaboolset aktiivsust ja ravimite eliminatsiooni (3). Ülekaalulistel on täheldatud CYP2E1, CYP1A2, CYP2C9 ja II faasi konjugatsioonien süümide aktiivsuse tõusu, mis tähendab, et nende organismis metaboliseeritakse teatud ravimeid maksas tavalisest kiiremini (5).

## ANTIBIOOTIKUMIDE ANNUSTAMINE ÜLEKAALULISTELE

Kuna ravimite annustamine rasvunutel on ravimispetsiifiline ja üldistusi on võimatu teha, siis on käesolevas artiklis keskendutud antibiootikumidele (AB). Üheks ABde klassifitseerimise võimaluseks on jagada neid hüdروفilseteks ja

lipofilseteks. Hüdrofiilsed ABd ei lahustu hästi rasvkoes, kuid neil võib olla oluliselt suurem jaotusruumala ülekaalulisuse korral, mis põhjustab muude võrdsete tingimuste korral ABde väiksemaid seerumikontsentratsioone. Seda seletab asjaolu, et rasvkoes ca 30% moodustab vesi (7). Samas on hüdروفilsetel ABdel lipofiilsetest ravimitest väiksem jaotusruumala. Nad seonduvad vähesel määral vereplasma valkudega ja nad elimineeritakse suurema tõenäosusega neerude kaudu (8). Lipofiilsete ABde jaotusruumala suureneb üldjuhul rasvkoes lahustumise tõttu (7). Neid iseloomustab suurem jaotusruumala, suurem verevalkudega seondumine ja nad metaboliseeruvad suurema tõenäosusega maksas (8).

Farmakokineetika seisukohast on oluline annuse kohandamine sõltuvalt muutustest ravimi jaotusruumalas ja kliirensis (7). Optimaalne antibiootikumi kontsentratsioon organismis sõltub selle minimaalsest mikroorganisme inhibeerivast kontsentratsioonist (MIC). Farmakodünaamika alusel eristatakse ravimi toimimise ajast ja ravimi kontsentratsioonist sõltuvaid ABSid. Ajast sõltuvate ABde (nt beetalaktamid, karbapeneemid, makroliidid, klindamütsiin) korral on oluliseks farmakokineetiliseks (PK) ja farmakodünaamiliseks (PD) parameetrikiks  $T > MIC$ , mis ennustab AB efektiivsust *in vivo* (11).  $T > MIC$  on see osa manustamisintervallist, mille vältel ravimi kontsentratsioon seerumis on suurem kui MIC. Peamine sellise ravimi annustamist mõjutav tegur rasvunutel on muutused kliirensis. Doosi suurendamine või manustamisintervalli lühendamine tõhustab nende ABde farmakodünaamikat (vt joonis 1). Ajast sõltuvate antibiootikumide korral oleks ideaalne manus-

<sup>1</sup> TÜ Kliinikumi sisekliinik,

<sup>2</sup> Ravimiamet,

<sup>3</sup> TÜ Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinik

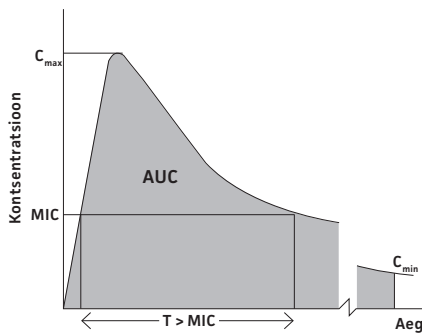
Kirjavahetajaautor:

Kersti Oselin

kersti.oselin@ravimiamet.ee

Võtmesõnad:

ülekaalulisus, ravimite annustamine, antibiootikumid



**Joonis 1.** Peamised antibiootikumide farmakokineetilised ja farmakodünaamilised parameetrid (kohandatud allika 11 alusel). MIC – minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon,  $C_{max}$  – ravimi maksimaalne kontsentratsioon,  $C_{min}$  – ravimi minimaalne kontsentratsioon, AUC – ravimi kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala.

tada neid pideva infusioonina, kuid praktilistel kaalutlustel võib piirata infusiooni aega ka 4–6 tunniga (8).

$C_{max}/MIC$  ja  $AUC/MIC$  suhet (lühendite seletusi vt joonis 1) kasutatakse kontsentratsioonist sõltuvate ABde (nt aminoglükosiidid, fluorokinoloonid, glükopeptiidid) efektiivsuse hindamiseks.  $C_{max}$  sõltub ravimi annusest ning on pöörvõrdeliselt seotud selle jaotusruumalaga (9). Kontsentratsioonist sõltuvate ABde korral ei paranda püsiinfusiooni kasutamine nende farmakodünaamikat, kuid suurem ühekordne annus, mis võimaldab pikendada ravimi manustamise intervalli, suurendab nende bakteritsiidset toimet (8). Peamine nende ravimite annustamist mõjutav tegur rasvunudel on muutus ravimi jaotusruumalal.

Et leida täpsem ravimi annus, tuleks see välja arvutada iga juhtumi kohta eraldi, kasutades patsiendi kehakaalu leidmiseks valemit  $IBW + 0,3 (ABW - IBW)$ , kus ABW on tegelik kehakaal, IBW ideaalne kehakaal ja 0,3 on annuse korrigeerimisfaktor (*dosing weight correction factor*, DWCF), millel on muutuv väärtus (6). IBW väärtuse leidmiseks kasutatakse omakorda Devine'i valemit:  $IBW (kg) = 45,4 kg (49,9 kg meestel) + 0,89 (pikkus cm - 152,4)$  (1). Korrigeerimisfaktor DWCF näitab, mitu protsenti liigsest kehakaalust on oluline

konkreetsel ravimi puhul, näiteks hüdrofiilsete ravimite puhul on see umbes 30%, sest rasvkude sisaldab umbes 30% vett (DWCF 0,3) (9). DWCFi väärtused on soovituslikud ning vajavad paljudel juhtudel veel täiendavaid uuringuid, kuid olemasolevad uuringud on näidanud nende toimivust (9). Aminoglükosiidide korral on DWCFi väärtus kokkuleppeliselt 0,38–0,58, fluorokinoloonide korral 0,45 ja beetalaktaamantibiootikumide korral 0,3 (6, 9–11).

## ANTIBIOOTIKUMIDE ANNUSE MÄÄRAMISE JUHISED ÜLEKAALULISTEL KIRJANDUSE PÕHJAL

Juhiste leidmiseks sooritasime kirjanduse otsingu andmebaasides Pubmed, Embase ja Medline. Valisime otsingu esmasteks märksõnadeks „*pharmacokinetics in severely/morbidly obese patients/subjects*“ ning selle tulemused piirati esmalt süstemaatiliste ülevaadetega. Leitud kirjanduse põhjal saab väita, et ühtseid soovitusi ravimite kasutamiseks ülekaalulistel ei saa anda. Sageli on kirjanduses toodud soovitusel empiirilist laadi ja puuduvad asjakohased kliinilised uuringud. Otsustasime edaspidi keskenduda ABdele, kuna need leiavad kasutamist paljudel kliinilistel erialadel. Tabelis 1 on esitatud tulemused nende ABde kohta, mille kohta leidsime farmakokineetilisi (PK) uuringuid ülekaalulistel. PK-uuringud leidsime iga AB kohta eraldi päringut tehes, kasutades otsingufraasi „*meropenem pharmacokinetics obese/obesity*“ jt. Tabeli viimases märkuste lahtris on esitatud viited PK-uuringutele, mille põhjal on antud soovitusel ABde annuste kohta ülekaalulistel. Ka mitmed süstemaatilised ülevaadet, kus polnud tegu PK-uuringuga, sisaldasid infot tabelis leiduvate ABde kohta (viited ülevaadete kohta on esitatud iga AB toimeaine juures). Meil ei õnnestunud leida ülekaalulistel tehtud PK-uuringuid penitsilliinide (bensüülpenitsilliin, fenoksümetüülpenitsilliin, oksatsilliin, aminopenitsilliinid), klindamütsiini,

trimetoprim-sulfametoksasooli, makroliidide (erütromütsiin, klaritromütsiin), tetratsükliinide (doksütsükliin, tetratsükliin), metronidasooli, nitrofurantoiini ja norfloktsatsiini kohta.

## Beetalaktaamantibiootikumid

Penitsilliinid on ühed sagedamini kasutatavad antibiootikumid, kuid sellest hoolimata on nende annustamise kohta rasvunudel väga vähe infot (6). Mõnedes juhendites on soovitatud kasutada ülekaalulistel suurimaid soovituslikke annuseid, kuna nende ABde kasutamisel on tõsiste kõrvaltoimete tekkerisk väike (9).

Tsefalosporiinid on hüdrofiilsed ravimid ja lahustuvad rasvkoos minimaalselt. Tsefoksitiini PK-uuringus mõõdeti AB kontsentratsioone nii vereplasmas kui ka subkutaanses rasvkoos. Vereplasma  $C_{max}$  ja AUC olid rasvunudel ca 2 korda suuremad kui normkaalulistel. Annustamine toimus mg/kg kehakaalu kohta, mistõttu manustati rasvunutele patsiendi kohta keskmiselt 2 korda suuremad annused. Samas olid subkutaanses rasvkoos mõõdetud kontsentratsioonid rasvunudel väiksemad kui normkaalulistel ning sellest järeldub, et tsefoksitiini tungimine kudedesse on rasvunudel piiratud (13).

Tsefuroksiimi PK-uuringus mõõdeti AB kontsentratsiooni plasmas, lihaskoe interstitsiaalses vedelikus ja subkutaanses rasvkoos. AB manustati profülaktilisel eesmärgil enne abdominaalset kirurgilist lõikust annuses 1,5 g. Uuringu käigus leiti, et tsefuroksiim tungib hästi kudedesse ning rasvunudel pole suuremad AB annused vajalikud (14).

## Aminoglükosiidid

Aminoglükosiidid jaotuvad peamiselt ekstratsellulaarses vedelikus. Neil on väike terapeutiline vahemik, mille tõttu kõige efektiivsemaks annustamiseks tuleks jälgida aminoglükosiidide seerumikontsentratsiooni (10). Aminoglükosiididel esineb postantibiootiline efekt, see tähendab, et antibiootikumi kontsentratsiooni vähenemisel alla MICd

**Tabel 1.** Erinevused antibiootikumide annustes rasvunutel ja normkaalulistel. KMI – kehamassi indeks, T > MIC (ajast sõltuvat antibiootikumi iseloomustav näitaja),  $C_{max} > MIC$  (kontsentratsioonist sõltuvat antibiootikumi iseloomustav näitaja), AUC > MIC (kontsentratsioonist sõltuvat antibiootikumi iseloomustav näitaja),  $V_d$  – jaotusruumala, pvk – põlvkond, PK-PD – farmakokineetiline-farmakodünaamiline

AB klass	Toimeaine	Standardannus	Annus ülekaalulistel	PK erinevus ülekaalulistel	Lahustuvus	PK-PD näitaja efektiivsuse hindamiseks	Märkused uuringumetoodika kohta
Beeta-laktaamid (tsefalosporiinid)	Tsefasoliin (1. pvk) (6, 10, 12)	1 g enne operatsiooni	2 g enne operatsiooni, kui KMI > 40. 3 g enne operatsiooni, kui KMI > 50	Kliirens suureneb 14–63%, $V_d$ suureneb 42–68%.	Hüdrofilne	T > MIC peab ületama 70% annustamise intervallide vahel	25 patsiendil mõõdeti seerumikontsentratsioone 5., 30., 120., ja 360. minutil pärast manustamist (12)
	Tsefoksitiin (2. pvk) (13)	1 g enne operatsiooni	2 g enne operatsiooni, kui KMI > 40. Vajalikud võivad olla ka suuremad annused, et saavutada ravimi adekvaatne kontsentratsioon kudedes	Kliirens ja $V_d$ olid rasvunutel ja normkaalulistel sarnased. Tsefoksitiini tungimine kudedesse on vähenenud, kuid plasma-kontsentratsioon on suurem	Hüdrofilne	T > MIC peab bakteri-staatiliseks toimeks ületama 35%. T > MIC peab bakteri-tsiidseks toimeks ületama 70%	27 patsiendil (14 ülekaalulised) mõõdeti plasma-kontsentratsioone (2, 5, 10, 15, 20, 30 ja 45 minuti ning 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7 ja 8 tunni möödumisel) ning subkutaanses rasvkoes (13)
	Tsefuroksiim (2. pvk) (14)	1,5 g enne operatsiooni	1,5 g enne operatsiooni, ka siis kui KMI > 40. Annus on sobiv grampositiivsete bakterite korral, gramnegatiivsete korral võib annus jääda ebapiisavaks	$T_{1/2}$ on rasvunutel pikenenud 1,2 tunni võrra. $C_{max}$ on normkaalulistel suurem kui rasvunutel	Hüdrofilne	T > MIC peab ületama 40–50%	6 rasvunul mõõdeti enne operatsiooni tsefuroksiimi kontsentratsiooni plasmas, interstiitsiaalses vedelikus lihaskoes ja subkutaanses rasvkoes 0,5, 1, 2, 3, 4 ning 6 tundi pärast manustamist (14)
	Tseftasidiim (3. pvk) (15)	1–2 g iga 8 (12) tunni järel on keskmine annus, mis oleneb infektsioonist	8 g ööpäevas, kui KMI > 30. Infusioon peab kestma 30 minutit	Kliirens suureneb ca 25%, $V_d$ suureneb ca 30%	Hüdrofilne	T > MIC peab ületama 70%	12 patsiendil mõõdeti seerumikontsentratsioone enne uue annuse manustamist ja 2 tundi pärast manustamist (15)
	Tsefepiim (4. pvk) (10, 15, 16)	500 mg – 2 g iga 12 (8) tunni järel (oleneb infektsioonist)	2 g 8 tunni järel, kui KMI > 40. Infusioon peab kestma 30 minutit	Kliirens kiireneb 14–63%, $V_d$ suureneb 42–68%. 12 tunnine annustamise intervall annab T > MIC 52%. 10 tunnine annustamise intervall annab T > MIC 60%	Hüdrofilne	T > MIC peab ületama 70%	12 patsiendil mõõdeti seerumikontsentratsioone enne järgmise annuse manustamist ja 2 tundi pärast manustamist (15)
Beeta-laktaamid (penitsilliinid)	Piperatsilliin/tasobaktaam (9, 15, 17)	4,5 g iga 8 tunni järel	4,5 g 6 tunni järel, kui KMI > 30. 6,75 g (9,0 g) iga 8 tunni järel, kui KMI > 45. Infusioon peab kestma 4 tundi	Kliirens suureneb 58–62%, $V_d$ suureneb 53–73%	Hüdrofilne	T > MIC peab ületama 50%	14 patsiendil mõõdeti ravimi kontsentratsioone iga 1 tunni järel (kuni 8 tundi pärast annustamist) (17)
Beeta-laktaamid (karbapeneemid)	Meropeneem (9, 10, 15, 18)	500 mg – 2 g iga 8 tunni järel. Infusioon peab kestma 15–30 minutit	2 g iga 8 tunni järel, kui KMI > 30. Infusioon peab kestma 30 minutit	Kliirens suureneb 28%, $V_d$ suureneb umbes 38%	Hüdrofilne	T > MIC peab ületama 40% $C_{min}/MIC$ suhe > 5	37 patsiendil mõõdeti seerumikontsentratsioone enne järgmise annuse manustamist ja 2 tundi pärast manustamist (15)
	Erta-peneem (9, 10, 18)	1 g iga 24 tunni järel Infusioon peab kestma 30 minutit	Vajalikud suuremad annused, kui KMI > 30, kuid kindlaid soovitusi pole antud. 3 g iga 6 tunni tagant, infusioon peab kestma 3 tundi	Kliirens suureneb, $V_d$ suureneb 17–49%	Hüdrofilne	T > MIC peab bakteri-staatiliseks toimeks ületama 20% ja bakteri-tsiidseks toimeks 40%	30 patsiendil (neist 20 rasvunul) mõõdeti plasma-kontsentratsioone 5, 10, 15 ja 30 minuti ning 1, 2, 4, 6, 8, 12, 14 ja 24 tunni möödumisel manustamisest (18)

# RAVIMITEAVE RAVIMIAMETILT

**Tabel 1.** Erinevused antibiootikumide annustes rasvunutel ja normkaalulistel (järg)

AB klass	Toimeaine	Standardannus	Annus ülekaalulistel	PK erinevus ülekaalulistel	Lahustuvus	PK-PD näitaja efektiivsuse hindamiseks	Märkused uuringumetoodika kohta
Glükopeptiid	Vankomütsiin (3, 10, 19)	1000 mg iga 12 tunni järel või 500 mg iga 6 tunni järel	1000 mg 8 tunni järel, või 500 mg iga 4 tunni järel 15–20 mg/kg kohta iga 8–12 tunni järel, kui KMI > 30	Kliirens suureneb 131–156%, $V_d$ suureneb 13–16%	Hüdrofilne	AUC/MIC peab ületama 400	10 patsiendil (neist 6 oli rasvunud) mõõdeti seerumikontsentratsioone 5, 10, 20, 30 ja 45 minuti ning 1–10, 12, 16, 24 tunni möödumisel manustamisest (19)
Fluorokinoloonid	Tsiprofloksatsiin (3, 9, 10, 20)	400 mg iga 12 tunni järel	800 mg iga 12 tunni järel, kui KMI > 40. Et tagada adekvaatne kontsentratsioon kudedes, tuleb annust suurendada, kuid tuleb arvestada, et kõrvaltoimed sagenevad	Kliirens suureneb 21%, $V_d$ suureneb 23%. Tsiprofloksatsiini tungimine kudedesse on rasvunutel vähenenud. Plasmakontsentratsioon on rasvunutel aga suurenenud (suureneb kõrvaltoimete esinemine)	Lipofilne	$C_{max}$ /MIC peab ületama 8. AUC/MIC peab ületama 25 gram-positiivsete infektsioonide korral. AUC/MIC peab ületama 125 gram-negatiivsete infektsioonide korral	24 patsiendil (12 olid ülekaalulised) mõõdeti plasmakontsentratsioone ja interstitsiaalse vedeliku kontsentratsioone subkutaanses rasvkoes ning lihastes (20)
	Levofloksatsiin (9, 10, 21, 22)	500 mg iga 12–24 tunni järel	750 mg 12–24 tunni järel, kui KMI > 50. Infusioon peab kestma 90 minutit	Kliirens suureneb. $V_d$ rasvunutel oluliselt ei muutu. Rasvunutel on plasma AUC oluliselt väiksem kui normkaalulistel	Lipofilne	AUC/MIC peab ületama 25 gram-positiivsete infektsioonide korral. AUC/MIC peab ületama 125 gram-negatiivsete infektsioonide korral	15 patsiendil mõõdeti plasmakontsentratsioone 1,5, 3, 4, 5, 8, 12 ja 24 tunni möödumisel manustamisest. Koguti ka uriini kliirensi leidmiseks (22)
	Moksifloksatsiin (9, 10, 23)	400 mg 1 kord päevas	400 mg 1 kord päevas ka siis, kui KMI > 50	Kliirens ja $V_d$ rasvunutel oluliselt ei muutu	Lipofilne	AUC/MIC peab ületama 25 gram-positiivsete infektsioonide korral. AUC/MIC peab ületama 125 gram-negatiivsete infektsioonide korral	12 patsiendil mõõdeti plasmakontsentratsioone 1. ja 4. päeval. Mõõdeti ka ravimikontsentratsioone suures rasvikus, peensoole seinas ja rasvkoes subkutaanselt (23)
Aminoglükosiid	Gentamütsiin (3, 24)	1–2 mg/kg 3 korda päevas küllastusannuseni, seejärel 1,7 mg/kg iga 8 tunni järel	2,25 mg/kg 3 korda päevas, kui KMI > 30. Infusioon peab kestma 30 minutit	Kliirens suureneb 15–91%, $V_d$ suureneb 9–58%	Hüdrofilne	$C_{max}$ /MIC peab ületama 8. AUC/MIC peab ületama 39 bakteriostaatilise toime jaoks. AUC/MIC peab ületama 67 bakteritsiidse toime jaoks	1535 patsiendil (726 ülekaalulised) mõõdeti plasmakontsentratsioone, kui infusioonist oli möödunud 30 minutit ja 2–3 tundi (24)

ei kao ravimi antibakteriaalne toime, mis võimaldab aminoglükosiide manustada pikema ajavahemiku järel. Annustamise intervalli pikendamine vähendab nefrotoksilisust (8). Samas on aminoglükosiididele iseloomulik nefrotoksilisus, mille esinemissagedus on ülekaalulistel suurem ning mis on tingitud ravimi suurenenud kontsentratsioonist nende neerudes (6, 8). Ohutuks annustamiseks on vaja teada patsiendi neerufunktsiooni.

## Vankomütsiin

Vankomütsiini kasutamisel on soovituslik saavutada AUC/MIC suhe üle 400 ning hoida seerumikontsentratsioon, mis on mõõdetud 2 tundi pärast infusiooni lõppu, vahemikus 18–26 mg/l. Ravimi minimaalne kontsentratsioon, mis on mõõdetud vahetult enne järgmist annust, peaks olema 5–10 mg/l (8, 19).

Vankomütsiini suurte annuste kasutamisel on kirjeldatud nefro-

toksilisust ja ototoksilisust. Ototoksilisust on seostatud ravimi seerumikontsentratsiooniga 80–100 mg/l, kuid seda on harva täheldatud, kui seerumikontsentratsioon on hoitud  $\leq 30$  mg/l. Vankomütsiini kasutamisel on vaja jälgida ravimi seerumikontsentratsiooni (19).

## Fluorokinoloonid

Fluorokinoloonide efektiivsuseks toimeks on vajalik saavutada  $C_{max}$ /MIC

suhe üle 8 (8). PK-uuringus mõõdeti tsiprofloksatsiini kontsentratsiooni nii vereplasmas kui ka lihaste interstitsiaalses vedelikus ja subkutaanses rasvkoes. Selgus, et rasvunudel esinevad tunduvalt suuremad ravimi plasmakontsentratsioonid kui normaalkaalulistel. Samas oli tsiprofloksatsiini tungimine kudedesse rasvunudel vähenenud (20). Et saavutada efektiivne AB kontsentratsioon ka kudedes, on rasvunudel vaja kasutada tsiprofloksatsiini suuremat annust. Ravimi suurenenud plasmakontsentratsioonist tingituna võivad sagedana ka tema kõrvaltoimed (enamasti seedetraktis või kesknärvisüsteemis). Refereeritud uuringus aga kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist ei täheldatud. (20).

## KOKKUVÕTE

Keeruline on anda üheseid soovitusi, mis sobiksid kõikide ravimite (ka antibiootikumide) annustamiseks ülekaalulistele, sest farmakokiinetilised erinevused ülekaalulistel sõltuvad ravimite füüsikaliskemilistest omadustest. Klinitistid peaksid enne ravi alustamist hindama patsiendi neerufunktsiooni ning võimaluse korral ka ravimi jaotumist organismis.

Et rasvunudel on muutunud ravimite farmakokineetika, sõltub antibiootikumide manustamine ka infektsiooni lokaliseerimisest ning nende tungimise erinevatesse kudedesse. Rasvunudel ABde farmakokineetiliste uuringute kohta tehtud kirjanduse ülevaate tulemused on kokkuvõtlikult esitatud tabelis 1, kuid paljude ABde kohta PK-uuringute andmed puuduvad. Kogutud andmetest järeldub, et tsefalosporiinide annused peavad rasvunudel olema suuremad (v.a tsefuroksiim). Piperatsilliini ja tasobaktaami korral peaksid samuti rasvunudel annused olema suuremad kui normaalkaalulistel. Suuremad annused on soovitatavad ka karbapeneemide, vankomütsiini, fluoro-kinolonide (v.a moksifloksatsiin) ja gentamütsiini korral. Tsefuroksiimi ja moksifloksatsiini kasutamisel annuseid pole vaja muuta.

Aminoglükosiidide ja vankomütsiini ravi efektiivsuse hindamiseks oleks vaja jälgida ravimi plasmakontsentratsiooni ja sellest sõltuvalt muuta annust. Teiste antibiootikumide korral on aga ravimi kontsentratsiooni määramine väljaspool kliinilisi uuringuid võimatu ning sobiva annuse peab leidma teiste meetoditega. Praegu kasutatakse annuse määramiseks patsiendi kogu kehakaalu, kuid sageli viib see ravimi üleannustamiseni. Seega peaks arvesse võtma keha koostise muutusi ning ideaalset kehakaalu. Eriliselt hoolikas peab olema ABde boolusdooside ja ühekordsete annuste määramisel (nt operatsioonieelne antibakteriaalne profülaktika).

Antibiootikumide sobivate annuste leidmiseks matemaatiliste valemite kasutamine on keeruline, sest eksimused võivad sagedana arvutusvigade tõttu, samuti on see ajakulukas. Tulevikku vaadates oleks hea luua vastav tarkvara, mis patsiendi antropomeetria parameetrite alusel leiab talle ravimi sobiva annuse.

## SUMMARY

### Dosing of antibiotics in obese patients

Madli Pintson<sup>1</sup>, Kersti Oselin<sup>2,3</sup>

Pharmacokinetics of antibiotics is altered in obese patients and dose modifications may be needed. We reviewed the English-language literature on antimicrobial pharmacokinetics and dosing in obesity.

Clinical pharmacokinetic studies suggest that cephalosporins (except cefuroxime), piperacillin/tazobactam, carbapenems, vancomycin, fluoroquinolones (except moxi-

floxacin) and gentamicin require higher doses in obese patients. For cefuroxime and moxifloxacin no dose adjustments are needed in obese patients. For several antibiotics we were not able to find sufficient data to make dosing recommendations.

## KIRJANDUS/REFERENCES

- Hanley MJ, Abernety DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinetics* 2010;49:71–87.
- Patel JP, Roberts LN, Arya R. Anticoagulating obese patients in the modern era. *Br J Haematol* 2011;155:137–49.
- Cheyamol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clinical Pharmacokinetics* 2000;39:215–31.
- Green B, Duffull SB. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:119–33.
- Brill MJ, Diepstraten J, van Rongen A, et al. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clinical Pharmacokinetics* 2012;51:277–304.
- Wurtz R, Itokazu G, Rodvold K. Antimicrobial dosing in obese patients. *Clin Infect Diseases* 1997;25:112–8.
- Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. *Lancet* 2010;375:248–51.
- McKenzie C. Antibiotic dosing in critical illness. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(Suppl 2):ii25–ii31.
- Janson B, Thursky K. Dosing of antibiotics in obesity. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:634–64.
- Pai MP. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy* 2007;27:1081–91.
- Traynor AM, Nafziger AN, Bertino JS. Aminoglycoside dosing weight correction factors for patients of various body sizes. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:545.
- Ho VP, Nicolau DP. Cefazolin dosing for surgical prophylaxis in morbidly obese patients. *Surg Infect Arch* 2012;1381:33–7.
- Toma O, Suntrup P. Pharmacokinetics and tissue penetration of cefoxitin in obesity: implications for risk of surgical site infection. *Anesth Analg* 2011;113:730–7.
- Barbour A, Schmidt S, Rout RW, et al. Soft tissue penetration of cefuroxime determined by clinical microdialysis in morbidly obese patients undergoing abdominal surgery. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:231–5.
- Hites M, Taccone FS, Wolff F. Case-control study of drug monitoring of b-lactams in obese critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:708.
- Rich BS, Keel R, Ho VP, et al. Cefepime dosing in the morbidly obese patient population. *Obes Surg* 2012;22:465–71.
- Cheatham SC, Fleming MR, Healy DP. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin and tazobactam administered by prolonged infusion in obese patients. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41:52–6.
- Chen M, Nafziger AN, Drusano GL. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of ertapenem in normal-weight, obese, and extremely obese adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1222–7.
- Blouin RA, Bauer LA. Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects. *Antimicrob Chemother* 1982;21:575.
- Hollenstein UM, Brunner M, Schmid R. Soft tissue concentrations of ciprofloxacin in obese and lean subjects following weight-adjusted dosing. *Int J Obes* 2001;25:354–8.
- Luque S, Grau S, Valle M, et al. Levofloxacin weight-adjusted dosing and pharmacokinetic disposition in a morbidly obese patient. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1653–4.
- Cook AM, Martin G. Pharmacokinetics of intravenous levofloxacin administered at 750 mg in obese adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3240–3.
- Kees MG, Weber S, Kees F. Pharmacokinetics of moxifloxacin in plasma and tissue of morbidly obese patients. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2330–5.
- Pai MP, Nafziger AN, Bertino Jr S. Simplified estimation of aminoglycoside pharmacokinetics in underweight and obese adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4006–11.

<sup>1</sup> Internal Medicine Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,

<sup>2</sup> State Agency of Medicines, Tartu, Estonia,

<sup>3</sup> Hematology – Oncology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to:  
Kersti Oselin  
kersti.oselin@ravimiamet.ee

Keywords:  
obesity, dosing of medicines, antibiotics