

Specifika farmakoterapie u obézních pacientů

Specifics of pharmacotherapy in obese patients

Alena Pilková^{1,2}, Jan Miroslav Hartinger^{1,2}

¹Oddělení klinické farmakologie a farmacie VFN v Praze

²Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN v Praze

✉ PharmDr. Alena Pilková | Alena.Pilkova@vfn.cz | www.vfn.cz

Doručené do redakcie | Received 30. 1. 2023

Prijaté po recenzii | Accepted 7. 2. 2023

Abstrakt

V rámci zdravotní péče představují obézní pacienti stále rostoucí skupinu jedinců, přesto přesné údaje o úpravě dávkování léčiv s ohledem na obezitu nejsou pro většinu léčiv k dispozici. Zejména pacienti s obezitou 3. stupně jsou v klinických studiích často nedostatečně zastoupeni. Nezohlednění změněných tělesných parametrů při dávkování léčiv může vést k nedostatečnému účinku či kumulaci v tukové tkáni. Článek předkládá přehled deskriptorů tělesného složení a informace o změnách farmakokinetických parametrů, které mohou ovlivnit pohyb léčiva v organizmu, a tím i jeho účinek. Tento přehled je doplněn příklady několika skupin léčiv běžně užívaných v klinické praxi.

Klíčová slova: antiarytmika – antidiabetika – antikoagulancia – body mass index – clearance – distribuční objem – jaterní funkce – renální funkce – tělesná hmotnost

Abstract

Obese patients represent an expanding group of individuals within healthcare, yet precise data on drug dosing adjustments with regard to obesity are not available for majority of drugs. Especially patients with Class III obesity are in clinical often underrepresented in clinical trials. Failure to account for changed body parameters when dosing drugs can lead to insufficient effect or accumulation in adipose tissue. This article presents an overview of body composition descriptors and information about expected changes in pharmacokinetic parameters that may affect the drug body transfer and thus its effect. This overview is followed by examples of several drug groups commonly used in clinical practice.

Keywords: antiarrhythmics – antidiabetics – anticoagulants – body mass index – body weight – clearance – hepatal functions – renal functions – volume of distribution

Úvod

Nadváha a obezita jsou definovány jako abnormální nebo nadměrná akumulace tukové tkáně, která může ohrozit zdraví člověka. Prevalence obezity dlouhodobě významně stoupá [1] a obezita tak v dnešní době celosvětově ohrožuje zdraví více lidí než podvýživa. S obézním pacientem se tak můžeme setkat v jakémkoliv oboru medicíny, při poskytování péče hospitalizovaným i ambulantním pacientům.

Při úvahách o farmakoterapii obézního pacienta zpravidla řešíme 3 základní problémy [2]:

- při zahájení léčby novým lékem je třeba posoudit farmakokinetické změny spojené se změnami tělesného složení a zvolit vhodné dávky pro jeho optimální účinek

- při nastavování dlouhodobé terapie je třeba volit vhodná léčiva v terapii chronických onemocnění tak, aby nepřispívala k dalšímu nárůstu hmotnosti nebo v ideálním případě napomáhala k její redukci
- případně volíme farmakoterapii antiobezitiky snižujícími hmotnost

Rovněž je nutno farmakoterapii pravidelně přehodnocovat např. v případě, že pacient prochází redukční léčbou, případně se podrobí restriktivní bariatrické operaci, v jejímž důsledku dojde ke změnám absorpce léčiv na podkladě anatomických změn gastrointestinálního traktu. V následujícím textu se budeme věnovat prvnímu bodu z výše uvedených, tedy změnám farmakokinetických parametrů u obézních pacientů.

Dávkování léčiv

Při dávkování léčiv v praxi využíváme jednu ze tří základních strategií:

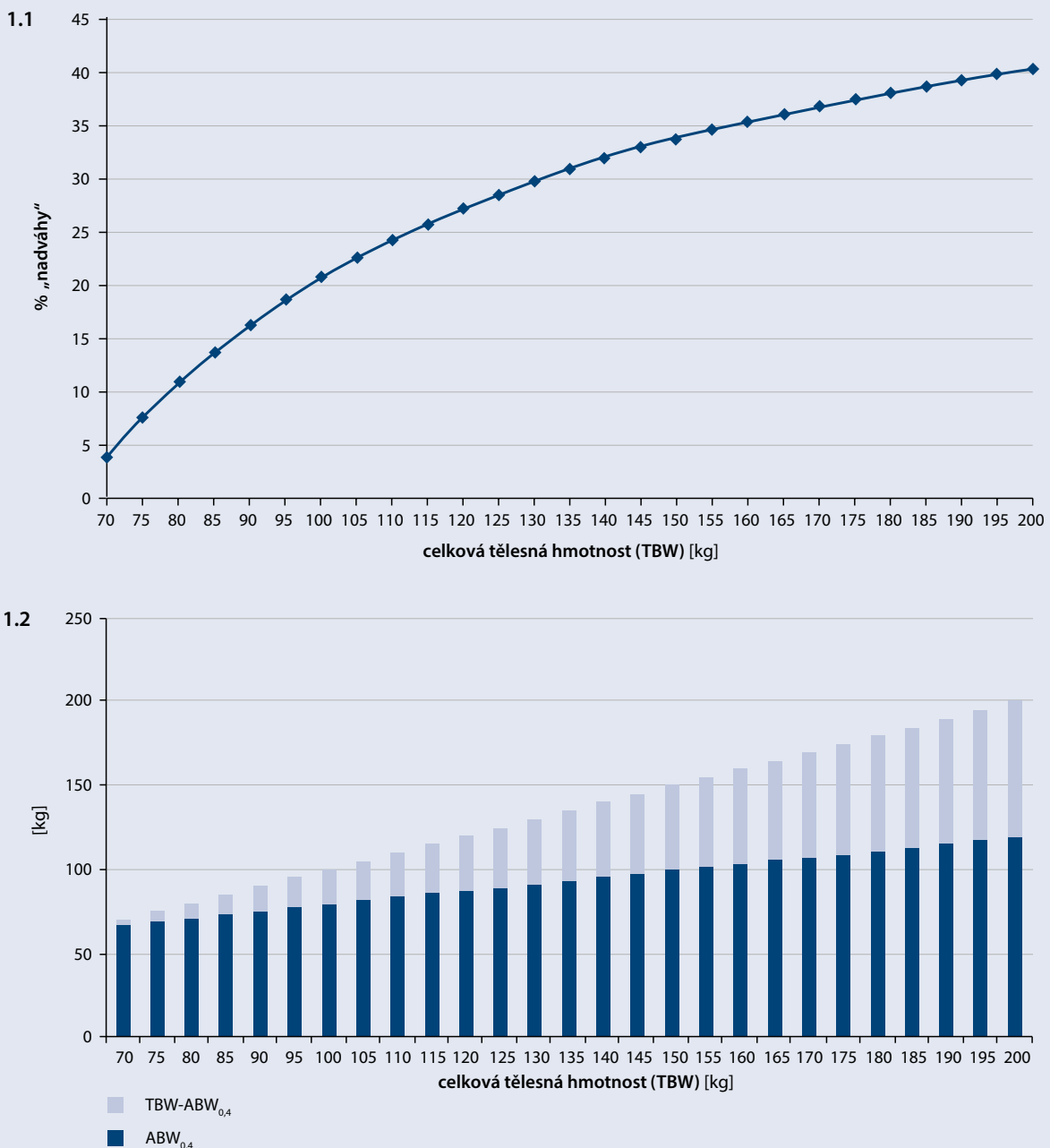
- fixní dávky pro všechny pacienty
- dávkování podle celkové hmotnosti (TBW – Total Body Weight) nebo
- dávkování podle jiného tělesného deskriptoru (BMI – Body Mass Index, BSA – Body Surface Area a další)

U obézních pacientů přitom nemůžeme předpokládat prostou lineární závislost farmakokinetických parametrů na vzrůstající hmotnosti. U perorálních přípravků

navíc většinou máme k dispozici pouze 2–3 různé síly, takže dávku často nelze přizpůsobit ideálním způsobem. I u léčiv s určitou stratifikací dávky dle hmotnosti pacienta nemůžeme automaticky předpokládat nutnost navýšení dávek u obézních.

Příkladem léčiva ilustrujícím tyto limity je např. prasugrel, u něhož je doporučována udržovací dávka 5 mg 1krát denně pro pacienty s hmotností < 60 kg, pro pacienty s vyšší hmotností pak dávka 10 mg denně. Teoreticky tak dle SPC může pacient s hmotností 60 kg dostat dávku 2násobnou oproti pacientovi, který váží jen o 1 kg méně. Naproti tomu navýšení dávky pro pa-

Graf 1 | Závislost $ABW_{0,4}$ na hmotnosti ženy, která měří 175 cm. Křivka (1.1) znázorňuje, kolik procent z celkové tělesné hmotnosti tvoří vypočítaný lipofilní kompartment. Sloupcový graf (1.2) znázorňuje podíl deskriptoru $ABW_{0,4}$ na celkové tělesné hmotnosti



ABW – Adjusted Body Weight/upravená tělesná hmotnost TBW – Total Body Weight/celková tělesná hmotnost

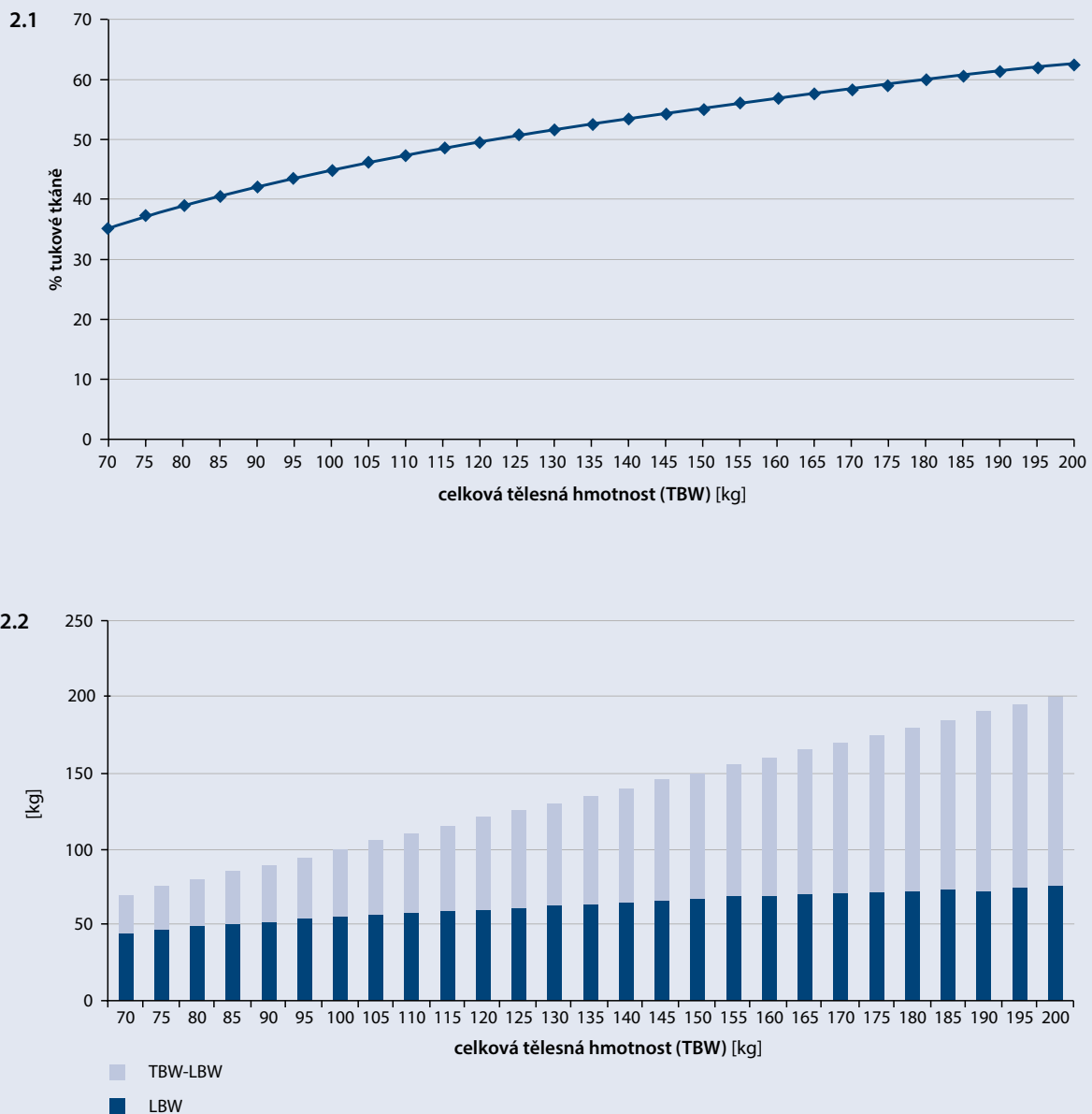
cienta vážícího např. 3krát více (tedy 180 kg) na základě dosavadních výsledků studií není indikováno, stejně jako u ostatních antiagregancií [3]. K úpravám dávky pouze na základě hmotnosti pacienta tedy musíme přistupovat s opatrností.

Variabilita v hmotnosti mezi jednotlivými pacienty je vždy větší než variabilita ve výšce, a dávkování léčiv podle hmotnosti tedy ve srovnání s dávkováním dle indexu tělesné hmotnosti (BMI – Body Mass Index) nebo dle tělesného povrchu (BSA – Body Surface Area) vede k největším rozdílům [4]. Změny tělesného složení u obézních pacientů (relativně vyšší podíl tukové hmoty vzhledem

k celkové hmotnosti) vedly k úvahám o stanovení různých **dávkovacích hmotností** (tab. 1, s. 22).

Na základě dostupných údajů o změnách farmakokinetiky se můžeme setkat u některých léčiv s doporučeným dávkováním buď podle TBW, nebo podle upravené tělesné hmotnosti (Adjusted Body Weight, ABW) pro léčiva, která se omezeně distribuují do tukové tkáně. **(Označování těchto hmotností v literatuře je však nejednotné, někdy se setkáme s označením ABW pro Actual Body Weight, tzn. celkovou tělesnou hmotnost: v tomto textu dále TBW.)** Podkladem pro výpočet ABW je ideální tělesná hmotnost (IBW – Ideal Body

Graf 2 | Závislost LBW na hmotnosti ženy, která měří 175 cm. Křivka (2.1) znázorňuje, kolik procent z celkové tělesné hmotnosti tvoří vypočítaný lipofilní kompartment. Sloupcový graf (2.2) znázorňuje podíl deskriptoru LBW na celkové tělesné hmotnosti



LBW – Lean Body Weight/tukuprostá hmotnost TBW – Total Body Weight/celková tělesná hmotnost

Weight), což je hmotnost, při které má pacient dané výšky teoreticky nejnižší mortalitu. Samotné využití IBW pro dávkování léčiv je většinou nevhodné, protože v tomto případě dva pacienti o stejné výšce vždy dostanou stejnou dávku léčiva a vzhledem k nízké interindividuální variabilitě v tělesném vzrůstu povede případná úprava dávek dle IBW ke stanovení velmi úzkého dávkovacího rozmezí [4,5]. ABW je charakterizována jako IBW plus určité procento z rozdílu TBW a IBW. Toto procento se může u jednotlivých léčiv lišit, nejčastěji se však udává 40 % ($ABW_{0,4}$). Dalším deskriptorem upravené tělesné hmotnosti je tukuprostá hmotnost (LBW – Lean Body Weight), která využívá výšky, váhy, pohlaví a BMI k odhadu hmotnosti a přibližně zahrnuje extracelulární tekutinu, kostní a svalovou tkáň a vitální orgány [5]. Rozdíly ve vypočtených hodnotách $ABW_{0,4}$ a LBW a vypočteném procentu tukové tkáně v těle zobrazují graf 1 a graf 2 (s. 20 a 21).

V publikovaných studiích se velmi často setkáváme s rozdělením pacientů dle BMI. BMI má však pro posouzení vhodného dávkování léčiv několik nevýhod – v první řadě se jedná o výpočet nezohledňující pohlaví a je založen pouze na výšce a hmotnosti, vezmeme-li tedy jako dva příklady muže o výšce 191 cm a váze 146 kg a ženu o výšce 159 cm a váze 101 kg, oba budou mít vypočtené BMI 40 kg/m², ale v prvním případě je TBW o více než 40 % vyšší a můžeme předpokládat i odlišné tělesné složení, které se ve výpočtu neprojeví; dále nelze odlišit např. typ obezity nebo množství svalové tkáně. Etnické rozdíly mohou také hrát určitou roli, např. u evropské populace používáme rozdělení stupňů obezity dle WHO, podle kterého je obezita definována jako BMI ≥ 30 kg/m², nicméně pro asiaty je hranicí již BMI $\geq 27,5$ kg/m²; tento faktor je třeba vzít v úvahu při hodnocení publikovaných informací o dávkování léčiv u obézních jedinců [6].

Výpočet BSA se pro dávkování léčiv využívá zejména v onkologii. Americká asociace klinické onkologie doporučuje pro stanovení dávky chemoterapie, s výjimkou vybraných léčiv (karboplatina, bleomycin, vinkristin), výpočet BSA dle TBW, přestože k dispozici není v současnosti dostatek klinických dat [7,8].

Změny v absorpci léčiv

Absorpce perorálních léčiv je u obézních pacientů relativně málo ovlivněna [9], při přidružených chorobách, jako je diabetes mellitus, však může docházet k opožděnému vyprazdňování žaludku (vlivem gastroparézy nebo terapie GLP1-analogy), a tedy k pozdějšímu nástupu účinku, což může nabývat na významu u léčiv, u nichž potřebujeme promptní efekt, např. u paracetamolu [10].

Z důvodu zvýšeného množství subkutánního tuku lze očekávat změny v absorpci léčiv po subkutánním, transdermálním nebo intramuskulárním podání. Byla tak popsána např. opožděná absorpce inzulínu lispro u obézních, ovšem se signifikantním prodloužením T_{max} až při podání vysoké jednotlivé dávky (30 či 50 IU) [7,11,12]. Při podání intramuskulárních injekcí obézním pacientům může dojít k aplikaci léku do tukové tkáně místo do svalu. Důsledkem takového nezamýšleného subkutánního podání mohou být jednak lokální nežádoucí účinky, ale také nedostatečný terapeutický efekt některých vakcín (např. proti hepatitidě B), adrenalinu nebo některých depotních antipsychotik (např. risperidonu). Vhodné je tedy preferenční podání do deltoidního svalu, použití dostatečně dlouhých jehel a tedy i pečlivé zhodnocení předplněných per pro intramuskulární podání (adrenalin, peginterferon beta 1 apod), jejichž konstrukce nemusí nutně zajistit vhodnou hloubku podání i pro pacienty s vyšším stupněm obezity. Další faktory, které ovlivňují tloušťku vrstvy tuku nad svalovou tkání, jsou věk (větší množství tuku u starších pacientů) a pohlaví (u žen je větší poměr tuku ke svalové tkáni než u mužů s větší kumulací v gluteální oblasti a problematické tak může být dorzogluteální podání již při BMI > 25 kg/m²) [13,14].

Přestože se u obézních předpokládají změny plicních funkcí (zejména redukce plicního objemu), k dispozici není mnoho údajů o absorpci inhalačních léčiv [15].

Změny v distribuci léčiv

Distribuci léčiva v organismu popisujeme pomocí distribučního objemu (V_d – Volume of distribution), což je fiktivní objem rozpouštědla, ve kterém by podané množství léčiva dosáhlo stejné koncentrace, jakou dosahuje

Tab. 1 | Vybrané deskriptory tělesného složení využívané k dávkování léčiv. Upraveno podle [5]

zkratka	popis	výpočet
TBW	Total Body Weight celková tělesná hmotnost	
IBW	Ideal Body Weight ideální tělesná hmotnost (Devine)	muži: IBW (kg) = 49,4 + 0,89 × (výška v cm – 152,4) ženy: IBW (kg) = 45,4 + 0,89 × (výška v cm – 152,4)
ABW	Adjusted Body Weight upravená tělesná hmotnost	ABW (kg) = IBW + C × (TBW – IBW)
LBW	Lean Body Weight tukuprostá váha	muži: LBW (kg) = (9 270 × TBW) / (6680 + 216 × BMI) ženy: LBW (kg) = (9 270 × TBW) / (8780 + 244 × BMI)
BMI	Body Mass Index index tělesné hmotnosti	BMI (kg/m ²) = TBW (kg) / (výška v m) ²
BSA	Body Surface Area tělesný povrch (Du Bois & Du Bois)	BSA (m ²) = 0,007184 × TBW ^{0,425} × (výška v cm) ^{0,725}

C – korekční faktor specifický pro konkrétní léčivo (nejčastěji 0,4)

v plazmě. Vd je tedy významně ovlivněn rozpustností léčiva v tucích a jeho distribucí a kumulací do tukové tkáně. S nárůstem tělesné hmotnosti stoupá jak množství tukové, tak tukuprosté tkáně, jejich vzájemné poměry se však mění a obézní jedinci mají relativně vyšší množství tuku a relativně menší množství tukuprosté tkáně vzhledem k celkové tělesné hmotnosti oproti neobézním subjektům (graf 1, s. 20, a graf 2, s. 21). Distribuce léčiv však závisí na mnoha faktorech (tab. 2) a výsledné změny Vd jsou často dány kombinací více těchto faktorů. Jednoduché univerzální pravidlo pro případné změny dávkování tak neexistuje a je třeba se vždy seznámit se studiem u konkrétního léčiva.

Vd může být stanoven jako absolutní hodnota bez korekce na hmotnost, případně vyjádřen jako poměr Vd k celkové, nebo upravené tělesné hmotnosti (např. Vd/TBW, Vd/IBW atd). Posouzení těchto korigovaných hodnot pak může vést k odhadu distribuce do „nadbytečné“ váhy. V praxi se zdá, že pro středně až významně lipofilní léčiva je vhodným parametrem pro odhad Vd deskriptor zahrnující tukovou tkáň (TBW, ABW, BMI) [5]. Vd však nekoreluje vždy s lipofilitou léčiva, např. u digoxinu dávka koreluje spíše s množstvím svalové tkáně než s TBW, u takrolimu zase hraje významnou roli vazba na erythrocyty [18].

Změny Vd u obézních jsou důležité především pro stanovení nasycovací dávky, což bude mít největší význam u léčiv podávaných v akutní situaci. Mezi léčiva, u kterých je vhodné z tohoto důvodu nasycovací dávku upravit, patří např. vysoce lipofilní léčivo fenytoin, u něhož je doporučeno nasycovací dávku určit jako $IBW + 1,33 \times (TBW - IBW)$, tedy z dávkovací hmotnosti, která přesahuje TBW [19]. Podání nasycovací dávky zohledňující TBW se využívá např. u bolusových dávek benzodiazepinů podávaných v anesteziologii [7]. V literatuře se také uvádí vhodnost využití TBW pro úvodní dávku vankomycinu se zastropováním na 3 g [20]. Vzhledem k hydrofilitě léčiva je však zřejmě vhodné pro vankomycin využít

spíše tukuprostou hmotnost, jak se ukázalo např. ve studii s hemodialyzovanými pacienty, v níž lze vliv nasycovací dávky dobře hodnotit [21]. Řadu antimikrobiálních látek je vhodné dávkovat dle $ABW_{0,4}$ (daptomycin, vysoké dávky kotrimoxazolu, amikacin, gentamicin, vorikonazol, amfotericin, aciklovir či foskarnet) [20,22].

Příklad z praxe: Pro pacientku s normálními renálními funkcemi měřící 154 cm a vážící 177 kg při požadavku podání amikacinu v dávce 15 mg/kg/den po výpočtu $ABW_{0,4}$ docházíme k dávkovací hmotnosti 99 kg, podle které vypočítáme dávku 1 500 mg/den, nikoliv cca 2 500 mg vypočtených z TBW. Tato dávka zajistí dostatečný terapeutický efekt a limituje případné nežádoucí účinky.

Léčiva, jejichž dávku je vhodné odvodit z IBW, jsou např. teofylin či kolistin, u nichž nedochází k výrazné distribuci do tukové tkáně [9,23].

Změny v eliminaci léčiv

Clearance (CL) je farmakokinetický parametr popisující množství krve očištěné od léčiva za jednotku času. Jedná se o klíčový parametr pro stanovení udržovací dávky. Závisí především na krevním průtoku eliminačními orgány a schopnosti orgánu eliminovat léčivo. CL většiny léčiv je zprostředkována játry a ledvinami. Vzhledem k tomu, že tyto orgány jsou součástí tukuprosté hmotnosti, jejich objem bude u obézních zvětšen, ale nikoliv proporcčně k celkové tělesné hmotnosti. Faktory uplatňující se při změnách eliminace u obézních shrnuje tab. 3. Jedná se o řadu často protichůdných jevů, které se projevují různě v čase podle trvání obezity a výsledné změny v eliminaci léčiv budou tedy záviset na věku pacienta, době trvání obezity a dalších komorbiditách.

V časných stadiích a u mladších, jinak zdravých pacientů se uplatní významněji zvýšený srdeční výdej a průtok krve játry. U starších polymorbidních pacientů pak můžeme předpokládat spíše snížení CL navozené často přítomnou nealkoholickou steatohepatitidou (NASH – NonAlcoholic

Tab. 2 | Faktory ovlivňující změny distribuce léčiv u obézních pacientů. Upraveno podle [5,7,9,15–17]

lipofilita léčiva	Hydrofilní, polární léčiva se budou distribuovat především do tukuprosté tkáně, vzestup Vd při nárůstu tělesné hmotnosti je tedy pomalejší a dávkování může být vhodné podle upravené tělesné hmotnosti.
	Vd pro lipofilní léčiva se bude více přibližovat TBW.
vazba léčiva na plazmatické bílkoviny	Vysoká vazba na plazmatické bílkoviny omezuje vstup léčiva do periferního kompartmentu, a tím snižuje distribuci do nadbytečné tukové tkáně.
	Hodnoty sérového albuminu (a tím vazba kyselých léčiv) se u obézních nemění, data o α_1 -kyselém glykoproteinu (pro bazická léčiva) jsou nejednoznačná.
tělesné složení	V závislosti na fyzické zdatnosti (soběstačnosti), věku a pohlaví existují významné interindividuální rozdíly v množství svalové hmoty v poměru k TBW.
	Tento faktor není zohledněn při výpočtech upravených dávkovacích hmotností.
prokrvení tkání	Perfuze tukové tkáně je nižší než u neobézních pacientů, snížený krevní průtok může být způsoben i kardiovaskulárními změnami (zprvu zvýšený srdeční výdej u mladých, jinak zdravých obézních, avšak později negativní vliv obezity na kardiovaskulární systém).
	Zvýšený oxidativní stres a elevace prozánětlivých cytokinů mohou také ovlivnit tkáňovou distribuci zhoršením mikrocirkulace.
délka terapie	Podání léčiva s vysokou distribucí do tukové tkáně vede ke kumulaci, která se projeví zejména při chronickém podání, kdy je nutno počítat s pomalejším nárůstem hladin, delší dobou do dosažení ustáleného stavu i delší dobou do odeznění účinku.

TBW – Total Body Weight/celková tělesná hmotnost Vd – Volume of distribution/distribuční objem

SteatoHepatitis, až 50 % případů) a nealkoholickou steatózou jater (NAFLD – Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, až 20 % případů), která může negativně ovlivnit jak průtok játry, tak jejich enzymatickou aktivitu. Schopnost jater očistit cirkulující krev od léčiva je charakterizována tzv. hepatálním extrakčním koeficientem (E_H). Pokud je E_H 1, znamená to, že játra odstraní z krve veškeré léčivo, pokud je např. E_H 0,5, znamená to, že odstraní 50 % léčiva atd. CL léčiv s vysokým E_H (např. morfin, fentanyl, verapamil, tricyklická antidepresiva) je primárně určena průtokem krve játry, zatímco u léčiv se středním a nízkým E_H (např. amiodaron, benzodiazepiny, valproát, nesteroidní antiflogistika) je rozhodující metabolická kapacita jater. V závislosti na typu léčiva tedy dojde při změně průtoku krve játry, změně aktivity biotransformačních enzymů a přítomnosti NASH/NAFLD k rozdílnému ovlivnění hepatální CL [15,17]. Odhad změn CL u metabolicky eliminovaných léčiv v konkrétní klinické situaci je často obtížný, protože z výsledků běžně dostupných biochemických vyšetření nelze jednoduše odvodit schopnost jater metabolizovat léčiva [9]. Navíc léčiva mohou být enzymaticky nejen eliminována, ale rovněž aktivována, případně vznikají metabolity zodpovědné za jejich vedlejší účinky. Změny v jaterním metabolismu prostřednictvím cytochromu P450 jsou závislé na typu konkrétního izoenzymu (tab. 3) a v úvahu musíme vzít i další faktory, jako genetický polymorfismus řady izoenzymů či nikotinismus ovlivňující CYP1A2 [24].

Podobně jako u jater dochází v časných stádiích u mladých a jinak zdravých pacientů ke zvýšení renální eliminace vlivem glomerulární hyperfiltrace. Po delší době trvání obezity se však může rozvinout chronické renální onemocnění (Obesity-Related Nephropathy). U léčiv významně eliminovaných ledvinami (vankomycin, metformin, aciklovir, digoxin aj) pak přítomná renální insuficience ovlivňuje rozhodování o podávané **udržovací** dávce často mnohem významněji než hmotnost pacienta. Na tomto místě je také třeba zmínit, že rovnice výpočtu clearance kreatininu (ClCr) dle Cockrofta a Gaulta (CG) je obecně považována za nepřesnou mj. z důvodu nadhodnocování clearance u obézních pacientů při využití TBW. Referenční výpočet není definován [3], ale jako

racionalní se jeví ve výpočtech dle CG využít místo celkové tělesné hmotnosti LBW, nebo $ABW_{0,4}$. Při této korekci dostaneme pomocí rovnice dle CG podobné hodnoty jako při současné době preferovaném výpočtu dle CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) – normalizovaným na BSA. To odpovídá skutečnosti, že ledviny i svaly jsou součástí tukuprosté hmotnosti, a tedy i výpočet ClCr by měl tuto skutečnost zohlednit [16]. V souboru více než 2 000 pacientů s různým stupněm obezity nejlépe koreloval s měřenou ClCr právě výpočet dle CG s využitím $ABW_{0,4}$ [25]. Pokud jde o tubulární sekreci a reabsorpci, některé studie naznačují též změny spojené s obezitou, uvádí se např. vzestup CL lithia a trend ke zvýšené CL prokainamidu u obézních, v obou případech u při srovnatelných hodnotách ClCr ve srovnání s neobézními; pravděpodobně vlivem snížené tubulární reabsorpce (lithium) [24], nebo v důsledku zvýšené tubulární sekrece (prokainamid) [15].

Eliminační poločas ($T_{1/2}$)

Eliminační poločas ($T_{1/2}$) závisí přímo úměrně na Vd a nepřímo úměrně na CL. Jelikož u obézních jedinců může být $T_{1/2}$ ovlivněn na podkladě změn obou těchto parametrů, nelze ze samotné hodnoty $T_{1/2}$ jednoduše odvodit změny eliminačních funkcí nebo Vd [5]. Jelikož Vd a CL jsou na sobě nezávislé parametry a mohou být ovlivněny obezitou do různé míry, může rovněž nastat situace, v níž dávkujeme jednotlivou/nasycovací dávku podle jiné hmotnosti než dávky udržovací (schéma). Praktické využití $T_{1/2}$ spočívá v posouzení doby do dosažení ustáleného stavu a doby do vyloučení léčiva při přerušení jeho podávání (při stabilním dávkování po $4 \times T_{1/2}$).

Příkladem ilustrujícím individuální odlišnost změn farmakokinetiky u obézních pacientů je stanovení optimální dávky vankomycinu u dvou mužů ve věku nad 50 let, s hodnotami kreatininu v pásmu normy a s BMI odpovídajícím definici obezity (graf 3). Tato zkušenost z klinické praxe ukazuje, že při individualizaci farmakoterapie je nutno kromě přítomné obezity věnovat pozornost všem dalším faktorům ovlivňujícím bezpečnost a účinnost dané léčby.

Tab. 3 | Faktory ovlivňující změny eliminace léčiv u obézních. Upraveno podle [3,5,7,15–17,24,26]

průtok krve eliminačními orgány	Obezita je v případě funkčního kardiovaskulárního systému spojena se zvýšeným srdečním výdejem, a tím i zvýšenou perfuzí jater a ledvin.
enzymatická aktivita	I. fáze metabolismu: signifikantní zvýšení aktivity CYP2E1, pokles aktivity CYP3A4 a trend k vyšší CL substrátů CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 II. fáze metabolismu: zvýšení aktivity konjugčních enzymů, zejména u léčiv s nízkým a středním E_H
jaterní postižení	Tuková infiltrace (NASH/NAFLD) může průtok krve játry snížit, což ovlivní léčiva s vysokým E_H . Následkem jaterního poškození může po delší době trvání obezity přes obecně popisovanou zvýšenou aktivitu biotransformačních enzymů dojít naopak k poklesu jaterního metabolismu, což ovlivní léčiva s nízkým E_H .
renální funkce	Zpočátku dochází ke glomerulární hyperfiltraci, podobně jako v časných stádiích diabetické nefropatie. Po delší trvání obezity se naopak může rozvinout chronické onemocnění ledvin (obesity related nephropathy). Rovnice ke stanovení odhadované glomerulární filtrace mají u pacientů s obezitou 3. stupně omezenou výpočetní hodnotu. O změnách v procesech tubulární sekrece a reabsorpce je k dispozici málo údajů.

CYP – izoformy cytochromu P450 E_H – extrakční koeficient NAFLD – Non-Alcoholic Fatty Liver Disease/nealkoholická steatóza jater

NASH – NonAlcoholic SteatoHepatitis/nealkoholická steatohepatitida

Konkrétní příklady změny farmakokinetiky

Antikoagulační léčba

Obezita je spojena s prodloužením doby nutné k dosažení terapeutického INR při zahájení warfarinizace a s nutností podávání vyšších udržovacích dávek **warfarinu**, pravděpodobně z důvodu většího Vd i CL [3,27,28]. Individuální rozdíly jsou dány též zvýšeným příjmem stravy u obézních s možným nárůstem příjmu vitamínu K; výhodou je rutinně používaný monitoring účinku dle INR.

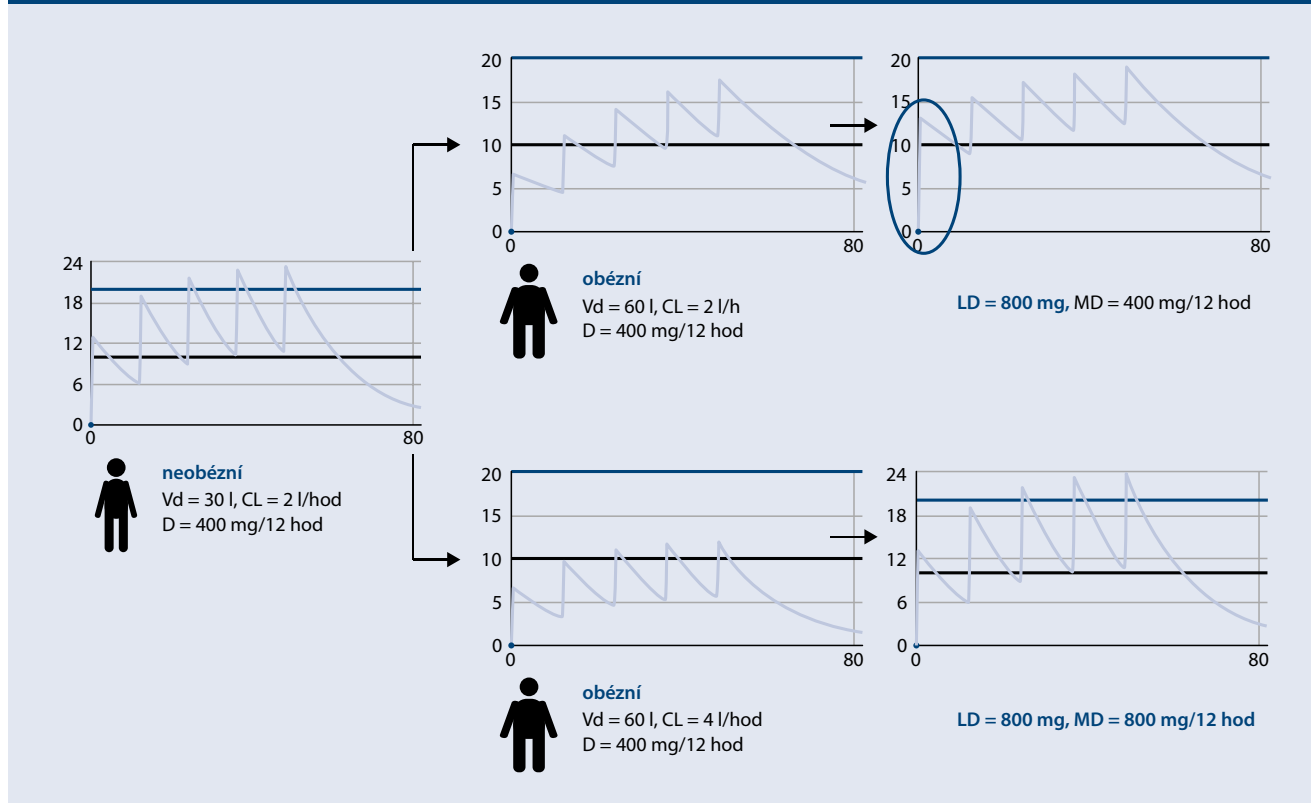
Celosvětově roste počet obézních pacientů užívajících přímá perorální antikoagulantia (DOAC – Direct Oral AntiCoagulants), přičemž zejména pro skupinu pacientů s BMI > 40 kg/m² nemáme k dispozici dostatek dat. Za jednu z významných výhod DOAC se považuje možnost podání fixní dávky bez nutnosti rutinního monitoringu. U pacientů ≥ 100 kg došlo k poklesu hladin **dabigatranu** o 21 % oproti pacientům s hmotností 50–99 kg [29], což nebylo hodnoceno jako klinicky významná změna, nicméně pro extrémně obézní pacienty informace chybí [30]. **Rivaroxaban** vykazuje podobnou celkovou expozici a c_{max} u pacientů v rozmezí hmotností mezi 50 a 120 kg. Po podání jedné dávky 10 mg apixabanu došlo u pacientů s hmotností ≥ 120 kg k poklesu celkové expozice (AUC) a zvýšení CL i Vd. Došlo ke zkrácení $T_{1/2}$ vlivem rozdílné hepatální CL. V údolních koncentracích edoxabanu nebyl zjištěn signifikantní rozdíl

pro žádnou z BMI kategorií jak při podání neredukované, tak redukované dávky [31]. Dosavadní zkušenosti nenasvědčují tomu, že by léčba DOAC měla u obézních horší výsledky, přesto je doporučeno ve skupině pacientů s BMI > 40 kg/m² sledovat antikoagulační efekt pomocí monitorace plazmatických hladin léčiv [3,32].

Dávkování LMWH a **fondaparinuxu** v terapeutických indikacích je založeno na TBW. V případě **nadroparinu** a **fondaparinuxu** dle SPC se zastropováním dávky u pacientů nad 100 kg [33]. SPC Clexane Forte uvádí obezitu jako rizikový faktor, při němž je nevhodné podání **enoxaparinuxu** v terapeutické indikaci v režimu 1krát denně. Při terapeutickém dávkování je též vhodné zohlednit poměr tělesné výšky a hmotnosti: vzhledem k tomu, že Vd LMWH odpovídá zhruba objemu krve a předpokládáme omezenou distribuci do tukové tkáně, lze předpokládat, že vhodným deskriptorem může být ABW. Dávkování na základě ABW však nebylo dosud validováno. U pacientů po akutním koronárním syndromu bylo dosaženo obdobné účinnosti a bezpečnosti při nezastropované dávce enoxaparinuxu, riziko krvácení bylo zvýšeno při hmotnosti nad 150 kg. Pro pacienty s BMI > 40 kg/m² anebo hmotností cca > 150 kg tak je vhodné monitorování účinku pomocí hladin anti-Xa [3,34].

Profylaktické podání LMWH a **fondaparinuxu** je založeno na fixních dávkách. Dle SPC se pro pacienty v interních indikacích podávají 4 000 IU **enoxaparinuxu** jednou denně bez ohledu na hmotnost, pro **nadroparin** jsou

Schéma | Možné změny farmakokinetiky u obézního pacienta. V případě zvětšeného distribučního objemu (Vd) se zachovalou clearance (CL) je třeba navýšit první dávku (LD), udržovací dávky (MD) jsou zpravidla stejné jako u neobézního. V případě, že dojde k navýšení Vd i CL (např. u mladého pacienta s krátkce trvající obezitou), je třeba navýšit nasycovací i udržovací dávky



pacienti rozdělení dle hmotnosti, do 70 kg je doporučeno podat 3 800 IU denně, nad 70 kg 5 700 IU denně, toto dávkování vychází ze studie, v níž skupina nad 70 kg zahrnovala pacienty s hmotností 70–110 kg [35]. Pro starší pacienty je k uvážení snížená profylaktická dávka 2 850 IU denně, bez ohledu na hmotnost. Tělesná hmotnost není zohledněna při profylaktickém podání **fondaparinuxu**, všichni pacienti s normálními renálními funkcemi dostávají 2,5 mg jednou denně. Studie u pacientů podstupujících bariatrický výkon, kteří vyžadovali profylaktickou antikoagulaci [36], využila dvou režimů dávkování **enoxaparínu**: 40 mg 2krát denně u pacientů s BMI > 40 kg/m² a 60 mg 2krát denně u pacientů s BMI ≥ 50 kg/m². Ve studii bylo dosaženo cílového profylaktického rozmezí anti-Xa a byla potvrzena účinnost i bezpečnost vyššího dávkování. Srovnáním vyšší dávky profylaxe (UFH 7 500 IU 3krát denně nebo **enoxaparin** 40 mg 2krát denně) se standardní dávkou (UFH 5 000 IU 2–3krát denně nebo **enoxaparin** 40 mg 1krát denně) se zabývala dále např. retrospektivní kohortová studie zahrnující více než 9 000 pacientů s hmotností > 100 kg [37]. U pacientů s BMI ≥ 40 kg/m² (n = 3 928) vyšší profylaktická dávka snížila riziko tromboembolie na polovinu (OR 0,52; 95% CI 0,27–1,00; p = 0,050) bez zvýšení rizika krvácení, tento benefit se neprokázal u pacientů s BMI < 40 kg/m². Pro **nadroparin** byla např. publikována studie u pacientů s TBW ≥ 140 kg po Roux-en-Y gastrickém bypassu s denní dávkou **nadroparinu** 5 700 IU (0,6 ml), n = 50. Anti-Xa aktivita negativně korelovala s TBW a LBW; 67 % pacientů s LBW ≥ 80 kg nedosáhlo cílového anti-Xa, ovšem bez negativního klinického dopadu, všichni pacienti byli bez výskytu VTE [38].

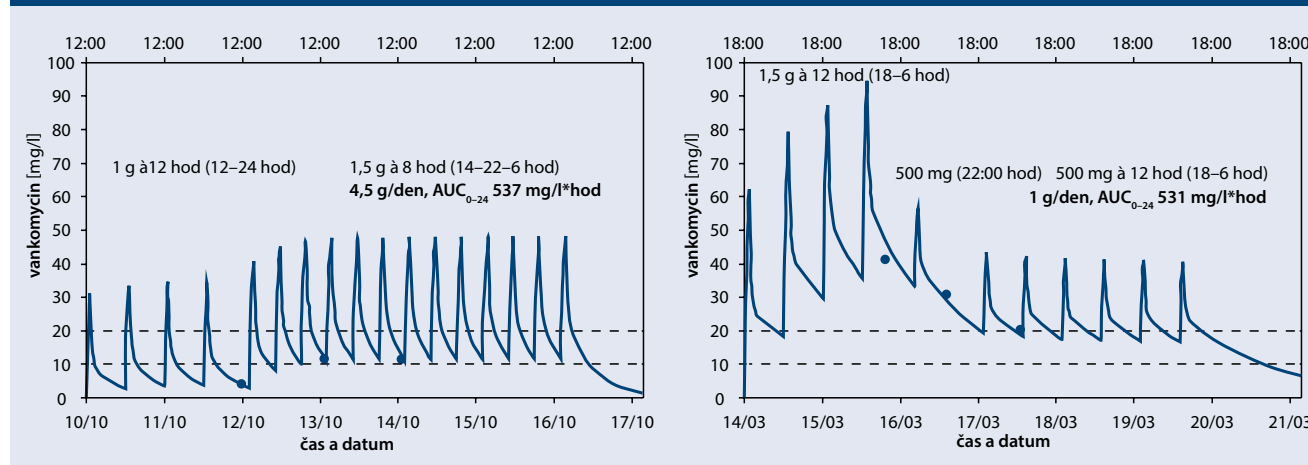
Doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu (ČSTH) [39] se o obezitě zmiňuje pouze jako o rizikovém faktoru, v 8. vydání doporučení American

College of Chest Physicians (ACCP) z roku 2009 [40] je zmíněno, že u obézních pacientů s profylaxí nebo terapií LMWH je vhodné dávkování závislé na hmotnosti pacienta; v 9. vydání z roku 2012 [41] je pouze uvedeno, že obézní pacienti mohou vyžadovat vyšší dávky. Expertní stanovisko Evropské kardiologické společnosti (ESC) z roku 2018 [3] uvádí, že obézní pacienti jsou vzhledem k negativní korelaci mezi anti-Xa a hmotností pravděpodobně při standardních fixních režimech pro profylaxi TEN s podáním 1krát denně poddávkováni a navrhuje, že u pacientů s obezitou 3. stupně nebo hmotností > 190 kg může být vhodné měření anti-Xa, i když cílové hodnoty a doba odběru u obézních nejsou ověřeny [3]. Přestože se některé z publikovaných studií soustředí na vztah mezi BMI a vhodnou profylaktickou dávkou, v praxi je nutné rovněž posoudit TBW, protože např. pacienti s nízkým vzrůstem mohou mít i při BMI > 40 kg/m² hmotnost nepřekračující 100 kg a navyšování profylaktické dávky LMWH je v tomto případě sporné.

Antiarytmika

Amiodaron, nejčastěji používané antiarytmikum, je extrémně lipofilním léčivem, s velkým Vd (> 66 l/kg), s distribucí převážně do adipózní tkáně a vysoce prokrvených orgánů [33]. Farmakokinetická studie prokázala, že CL **amiodaronu** je signifikantně snížena u subjektů s BMI > 25 kg/m² [42], nicméně studie byla provedena u japonských pacientů, u nichž ve skupině obézních pacientů byla průměrná TBW 71,6 ± 0,4 kg a průměrné BMI 27,7 ± 0,2 kg/m². Z pohledu naší populace se tedy jedná o běžného pacienta a k dispozici tak nejsou údaje o změnách farmakokinetiky u extrémně obézních. Dle SPC je možno při počáteční (nasyčovací) fázi podat max. 1 200 mg/den [33] po dobu 8–10 dní. Jedná se tedy de facto o fixní dávku, která u obézních pacientů nutně

**Graf 3 | Stanovení optimální dávky vankomycinu u obézních pacientů pomocí terapeutického monitorování léčiv. A – muž 54 let, kanylová sepse; 189 cm, 126 kg; BMI 35,27 kg/m²; S-kreatinin 65 μmol/l
B – muž 50 let, obstrukční pyelonefritida; 150 cm, 100 kg; BMI 44,44 kg/m²; S-kreatinin 79 μmol/l**



Pro dosažení srovnatelné AUC (Area Under Curve/plocha pod křivkou) – cílový parametr pro terapii vankomycinem – nakonec určujeme pro pacienta A dávku antibiotika 4,5krát vyšší než pro pacienta B. Na uvedeném příkladu lze demonstrovat nutnost posouzení nejen samotného BMI, ale i absolutních hodnot výšky a hmotnosti a nezbytnost znalosti dalších komorbidit: pacient B je vozíčkář se solitární ledvinou a nízkou svalovou hmotou (tudíž mj. s nepřesným odhadem renálních funkcí dle kreatininu).

K farmakokinetické simulaci byl použit software MW Pharm.

povede k nižším hladinám, které budou dále narůstat při „udržovací terapii“. Obdobně po ukončení léčby bude přetrvávat v organizmu větší množství léčiva s delší dobou eliminace. Akumulace **amiodaronu** a **desetylamiodaronu** v tukové tkáni může být příčinou popsaného zvýšeného rizika rozvoje intersticiální pneumonie u obézních pacientů [43].

Digoxin se extenzivně váže na svalovou tkáň a jeho Vd koreluje lépe s IBW či LBW, než s TBW [44,45]. V případě, že je pacient s obezitou 3. stupně plně soběstačný a schopen delší chůze, lze předpokládat velkou hmotu svalové tkáně, která při tak velké hmotnosti umožňuje pohyb. Naopak pokud je pacient upoután na lůžko, dochází velice rychle k rozvoji tzv. sarkopenické obezity. Potom bude Vd digoxinu mnohem menší. Také CL není významně ovlivněna množstvím tukové tkáně, ale renálními funkcemi. V praxi proto u obézních pacientů používáme stejné nasycovací a udržovací dávky jako u neobézních, řídíme se věkem, stavem renálních funkcí a především kontrolou plazmatické hladiny léčiva [30,44].

Řada studií se zabývala farmakokinetikou **betablokátorů** u obézních jedinců, většinou se však jednalo o práce popisující efekt jedné dávky, příp. krátkodobého podávání, proto z nich nelze spolehlivě vyvodit závěry pro chronické podávání. CL hydrofilních léčiv (**atenolol**, **sotalol**) se nemění, CL lipofilních betablokátorů může být jak snížena (**propranolol**), tak zvýšena (**metoprolol**, **nebivolol**) [12]. **Bisoprolol** patří mezi středně lipofilní betablokátoři, dle dostupných údajů u obézních pacientů dochází u bisoprololu ke zvětšení celkového Vd, ale též ke zvýšení CL beze změny $T_{1/2}$ [46]. Plazmatické hladiny však u této skupiny léčiv nemusí korelovat s klinickým efektem [47] a je u nich pozorována velká interindividuální variabilita (např. pro **metoprolol** je udáván beta 1-receptory blokující účinek v rozmezí hladin 30–540 nmol/l [20]). V praxi je tak vhodné dávky betablokátorů titrovat podle klinické odpovědi [12].

Antidiabetika

Na skupině 105 pacientů s TBW 49–149 kg a BMI 20,5–51 kg/m² byl zpracován populační farmakokinetický model pro **metformin**, v němž Vd nejlépe koreloval s LBW, což odpovídá hydrofilnímu charakteru léčiva. CL korelovala s LBW, a dále s věkem a hodnotou sérového kreatininu, které jsou odrazem renálních funkcí [30,48]. V praxi metformin dávkujeme dle terapeutické odpovědi, renálních funkcí a také individuální gastrointestinální tolerance. U derivátů sulfonylurey **glimepiridu** a **glipizidu** nebyly nalezeny rozdíly ve farmakokinetice mezi obézními a neobézními subjekty [12]. Vliv věku, pohlaví a obezity na farmakokinetiku **sitagliptinu** byl studován u zdravých dobrovolníků, zaznamenaný pokles AUC u obézních není klinicky významný a úprava dávky pro obézní pacienty není nutná. U **vil-dagliptinu** byla pozorována korelace mezi Vd a LBW, případné změny farmakokinetiky však nejsou považo-

vány za klinicky významné a úprava dávky s ohledem na hmotnost není nutná [49,50].

Závěr

Obezita (především 3. stupně) představuje stav, v němž může docházet ke změnám farmakokinetických parametrů léčiv a zavedené dávkování vycházející z výsledků klinických studií nezahrnujících adekvátní množství obézních pacientů v mnoha případech nemusí být srovnatelně účinné či bezpečné. Obézní pacienti jsou navíc heterogenní skupina, v níž tělesné složení a eliminační funkce mohou nabývat významných rozdílů, svou roli hrají též věk nebo pohlaví, a některé z běžně používaných deskriptorů, jako např. TBW nebo BMI plně nepostihnou tyto faktory a nemohou tak být jediným měřítkem posuzování pro rozhodnutí o vhodné dávce. Dávkování léčiv u obézních pacientů je vždy potřeba posuzovat v kontextu dalších pacientových charakteristik. V případech léčiv s úzkým terapeutickým indexem (aminoglykosidová antibiotika a vankomycin, antiepileptika, imunosupresiva, lithium, digoxin a teofylin) je vždy vhodné využít možnosti měření plazmatických hladin a terapeutického monitorování léčiv.

Přes narůstající prevalenci obezity není v současné době k dispozici dostatek údajů pro stanovení optimální dávky u řady běžně užívaných léčiv. Je třeba si uvědomit, že spíše než hledat obecná pravidla, je pro posouzení nejvhodnějšího dávkování vhodné seznámit se s konkrétním léčivem a jeho farmakokinetikou. Za tímto účelem byla také v rámci České odborné společnosti klinické farmacie ČLS JEP ustanovena Pracovní skupina pro farmakoterapii obézních pacientů, která si klade za cíl zpracovat přehledné informace o dávkování jednotlivých léčiv. Tyto informace jsou dostupné na <<https://coskf.cz>> [30].

Literatura

1. WHO. Obesity and Overweight. Dostupné z WWW: <<https://www.who.it/>>. [29–01–2023].
2. Hartinger JM. Novinky ve farmakoterapii obezity. Prakt Lékáren 2021; 17(2): 74–80.
3. Rocca B, Fox KAA, Ajjan RA et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. Eur Heart J 2018; 39(19): 1672–1686f. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy066>>.
4. Pai MP. Drug dosing based on weight and body surface area: mathematical assumptions and limitations in obese adults. Pharmacotherapy 2012; 32(9): 856–868. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/j.1875-9114.2012.01108.x>>.
5. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. Clin Pharmacokinet 2010; 49(2): 71–87. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2165/11318100-000000000-00000>>.
6. WHO expert consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Lancet 2004; 363(9403): 157–163. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)15268-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(03)15268-3)>.
7. May M, Schindler C, Engeli S. Modern pharmacological treatment of obese patients. Ther Adv Endocrinol Metab 2020; 11: 2042018819897527. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/2042018819897527>>.

8. Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H et al. Appropriate Chemotherapy Dosing for Obese Adult Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2012; 30(13): 1553–1561. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.39.9436>>.
9. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39(3): 215–231. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2165/00003088-200039030-00004>>.
10. Heading RC, Nimmo J, Prescott LF et al. The dependence of paracetamol absorption on the rate of gastric emptying. *Br J Pharmacol* 1973; 47(2): 415–421. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.1973.tb08339.x>>.
11. Gagnon-Auger M, du Souich P, Baillargeon JP et al. Dose-dependent delay of the hypoglycemic effect of short-acting insulin analogs in obese subjects with type 2 diabetes: a pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Diabetes Care* 2010; 33(12): 2502–2507. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc10-1126>>.
12. Sankaralingam S, Kim RB, Padwal RS. The impact of obesity on the pharmacology of medications used for cardiovascular risk factor control. *Can J Cardiol* 2015; 31(12): 167–176. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2014.10.025>>.
13. Strohfus P, Palma S, Wallace CT. Dorsogluteal intramuscular injection depth needed to reach muscle tissue according to body mass index and gender: A systematic review. *J Clin Nurs* 2022; 31(19–20): 2943–2958. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jocn.16126>>.
14. Cook IF, Williamson M, Pond D. Definition of needle length required for intramuscular deltoid injection in elderly adults: an ultrasonographic study. *Vaccine* 2006; 24(7): 937–940. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.08.098
15. Moore KT. Special Populations: Profiling the Effect of Obesity on Drug Disposition and Pharmacodynamics. In: Hock FJ, Gralinski MR (eds). *Drug Discovery and Evaluation: Methods in Clinical Pharmacology*. Springer International Publishing: Cham 2019: 1–25. ISBN 978–3319688633. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-56637-5_7-1>.
16. Pilková A, Hartinger MJ. Změny farmakokinetiky léčiv u obézních pacientů. *Vnitř Lék* 2020; 66(8): 465–471.
17. Smit C, De Hoogd S, Brüggemann RJM et al. Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018; 14(3): 275–285. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/17425255.2018.1440287>>.
18. Andrews LM, de Winter BC, Tang JT et al. Overweight Kidney Transplant Recipients Are at Risk of Being Overdosed Following Standard Bodyweight-Based Tacrolimus Starting Dose. *Transplant Direct* 2017; 3(2): e129. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/txd.0000000000000644>>.
19. Abernethy DR, Greenblatt DJ. Phenytoin disposition in obesity. Determination of loading dose. *Arch Neurol* 1985; 42(5): 468–471. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1985.04060050066010>>.
20. Monografie uvedených přípravků. Databáze Micromedex® (elektronická verze). Merative, Ann Arbor, Michigan, USA. Dostupné z: <<https://www.micromedexsolutions.com>>. (citováno: 30.1.2023).
21. Hartinger JM, Šíma M, Hronová K et al. Vancomycin pharmacokinetics in patients treated with intermittent haemodialysis based on therapeutic drug monitoring. *J Chemother* 2022; 34(3): 149–156. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/1120009X.2021.1979747>>.
22. Meng L, Mui E, Holubar MK et al. Comprehensive Guidance for Antibiotic Dosing in Obese Adults. *Pharmacotherapy*. 2017; 37(11): 1415–1431. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1002/phar.2023>>. Erratum in: *Pharmacotherap*. 2018; 38(2); 302. PMID: 28869666.
23. Platná SPC léčiv obsahujících výše uvedené účinné látky. Dostupné z WWW: <<http://www.sukl.cz>>.
24. Brill MJ, Diepstraten J, van Rongen A et al. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clin Pharmacokinet* 2012; 51(5): 277–304. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2165/11599410-000000000-00000>>.
25. Winter MA, Guhr KN, Berg GM. Impact of various body weights and serum creatinine concentrations on the bias and accuracy of the Cockcroft-Gault equation. *Pharmacotherapy* 2012; 32(7): 604–612. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/j.1875-9114.2012.01098.x>>.
26. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Divoll M et al. Enhanced glucuronide conjugation of drugs in obesity: studies of lorazepam, oxazepam, and acetaminophen. *J Lab Clin Med* 1983; 101(6): 873–880.
27. Tellor KB, Nguyen SN, Bultas AC et al. Evaluation of the impact of body mass index on warfarin requirements in hospitalized patients. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2018; 12(8): 207–216. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1753944718781295>>.
28. Wallace JL, Reaves AB, Tolley EA et al. Comparison of initial warfarin response in obese patients versus non-obese patients. *J Thromb Thrombolysis* 2013; 36(1): 96–101. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11239-012-0811-x>>.
29. Reilly PA, Lehr T, Haertter S et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(4): 321–328. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.104>>.
30. Pracovní skupina pro farmakoterapie obézních pacientů. ČOSKF ČLS JEP. Dostupné z WWW: <<https://coskf.cz>>. [29–01–2023].
31. Boriani G, Ruff CT, Kuder JF et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation at the Extremes of Body Weight: An Analysis from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Thromb Haemost* 2021; 121(2): 140–149. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1716540>>.
32. Kido K, Lee JC, Hellwig T et al. Use of Direct Oral Anticoagulants in Morbidly Obese Patients. *Pharmacotherapy* 2020; 40(1): 72–83. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/phar.2353>>.
33. Platná SPC léčiv obsahujících výše uvedené účinné látky. Dostupné z WWW: <<http://www.sukl.cz>>.
34. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI et al. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e245–e435. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2291>>.
35. Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 Pt 1): 1109–1114. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.161.4.9807025>>.
36. Borkgren-Okonek MJ, Hart RW, Pantano JE et al. Enoxaparin thromboprophylaxis in gastric bypass patients: extended duration, dose stratification, and antifactor Xa activity. *Surg Obes Relat Dis* 2008; 4(5): 625–631. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2007.11.010>>.
37. Wang TF, Milligan PE, Wong CA et al. Efficacy and safety of high-dose thromboprophylaxis in morbidly obese inpatients. *Thromb Haemost* 2014; 111(1): 88–93. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1160/th13-01-0042>>.
38. Schijns W, Deenen MJ, Aarts EO et al. The Effect of Obesity on Anti-Xa Concentrations in Bariatric Patients. *Obes Surg* 2018; 28(7): 1997–2005. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11695-018-3130-2>>.
39. Hirmirová J, Karetová D, Malý R et al. Akutní žilní trombóza 2014: Současný stav prevence, diagnostiky a léčby. Doporučený postup České angiologické společnosti ČLS JEP. Dostupné z WWW: <<https://csth.cz>>. [29–01–2023].
40. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl): 381S–453S. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-0656>>.
41. Kahn SR, Lim W, Dunn AS et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e195S–e226S. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2296>>.

42. Fukuchi H, Nakashima M, Araki R et al. Effect of obesity on serum amiodarone concentration in Japanese patients: population pharmacokinetic investigation by multiple trough screen analysis. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34(3): 329–336. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2710.2008.00987.x>>.
43. Koike H, Fujino T, Koike M et al. Obesity Is Associated With the Development of Interstitial Pneumonia Under Long-Term Administration of Amiodarone in Refractory Atrial Fibrillation Patients. *Int Heart J* 2016; 57(1): 30–34. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1536/ihj.15-276>>.
44. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Smith TW. Digoxin disposition in obesity: clinical pharmacokinetic investigation. *Am Heart J* 1981; 102(4): 740–744. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703\(81\)90100-9](http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703(81)90100-9)>.
45. Lee LS, Chan LN. Evaluation of a sex-based difference in the pharmacokinetics of digoxin. *Pharmacotherapy* 2006; 26(1): 44–50. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1592/phco.2006.26.1.44>>.
46. Le Jeune C, Poirier JM, Cheymol G et al. Pharmacokinetics of intravenous bisoprolol in obese and non-obese volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41(2): 171–174. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/bf00265912>>.
47. Galletti F, Fasano ML, Ferrara LA et al. Obesity and beta-blockers: influence of body fat on their kinetics and cardiovascular effects. *J Clin Pharmacol* 1989; 29(3): 212–216. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/j.1552-4604.1989.tb03315.x>>.
48. Bardin C, Nobecourt E, Larger E et al. Population pharmacokinetics of metformin in obese and non-obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68(6): 961–968. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00228-011-1207-0>>.
49. Galvus: EPAR – Scientific Discussion. Dostupné z WWW: <<https://www.ema.europa.eu>>. [08–07–2021].
50. Scheen AJ. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12(8): 648–658. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01212.x>>.

SOA SLOVENSKÁ
OBEZITOLOGICKÁ
ASOCIÁCIA

**OBEZITOLOGICKÁ
SEKCIA** SLOVENSKÉJ DIABETOLOGICKEJ
SPOLOČNOSTI



SLOVENSKÁ DIABETOLOGICKÁ SPOLOČNOSŤ
SLOVAKIAN DIABETES SOCIETY



SK SaPA



Slovenská spoločnosť
všeobecného praktického
léčarstva



FARMACEUTICKÁ FAKULTA
Univerzity Komenského
v Bratislave



Slovenská spoločnosť
sestier pracujúcich v diabetológii
a nutričných terapeutov, o.z. SLS

Save
the date

5. Kongres Slovenskej obezitologickej asociácie

a 21. Slovenské obezitologické dni s medzinárodnou účasťou

20. – 21. 10. 2023

Miesto konania bude upresnené

www.obezitologickedni2023.sk

www.obesitas.sk

