

Vyšší dávky imipenemu jsou zejména u pacientů s renální insuficiencí spojeny s rizikem křeččí (18).

Kolistin je vhodné dávkovat dle IBW, při dávkách vypočtených na základě TBW byl zaznamenán vyšší výskyt nefrotoxicity. Standardní dávkování *linezolidu* 600 mg 2x denně může vést u obézních pacientů k poddávkování, dávky 600 mg 3x denně jsou však spojeny s vyšším rizikem trombocytopenie (18). Vd a CL *vankomycinu* u obézních vzrůstá s TBW, vzestup Vd však není proporcionální mezi pacienty s různým stupněm obezity. Na základě retrospektivní studie bylo odvozeno, že pro pacienty s BMI 30–39 kg/m² může být dosaženo optimální údolní koncentrace při dávce 30 mg/kg TBW/den, u pacientů s BMI ≥ 40 kg/m² při celkové dávce 20–25 mg/kg TBW/den. Meng et al. doporučují u obézních pacientů s normálními renálními funkcemi nasycovací dávku 20–25 mg/kg TBW s další úpravou dávek dle metod terapeutického monitorování léčiv (TDM) (18).

Antiagregace a antikoagulace

K dispozici není dostatek dat pro posouzení změn farmakokinetiky nízkodávkové *kyseliny acetylsalicylové* u pacientů s BMI ≥ 40 kg/m², nicméně na základě zjištění, že vyšší tělesná hmotnost je asociována s rychlejším destičkovým obratem, může být vhodné zvážit podávání 100 mg 2x denně, přičemž z důvodu nižší biodostupnosti by neměly být podávány LP s enterosolventní úpravou (28, 45). Obezita ≥ 2. stupně, obzvláště u pacientů s genotypem pomalého či středně rychlého metabolizátora CYP2C19, může být spojena s nižší tvorbou aktivních metabolitů u klopogrelu, méně významný je tento efekt u *prasugrelu*, tělesná hmotnost ovlivňuje také hladiny *tikagreloru* a jeho aktivního metabolitu, v současné době však není k dispozici dostatek dat prokazujících nutnost změny dávkování P2Y₁₂ inhibitorů u obézních. 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 zvýšených Vd i CL (28, 46, 47). V případě závažného krvácení u obézního warfarinizovaného pacienta je třeba podat dostatečné dávky koagulačních faktorů (35–50 mg/kg) (28).

Celosvětově roste počet obézních pacientů užívajících nová perorální antikoagulantia (NOAC), přičemž zejména pro skupinu pacientů s BMI > 40 kg/m² nemáme k dispozici dostatek dat. Ve farmakokinetických studiích byla pozorována negativní korelace C_{max} a plochy pod křivkou (AUC) *apixabanu* s TBW a BMI, pravděpodobně klinicky nevýznamná, a negativní korelace TBW s plazmatickou koncentrací *dabigatranu* (se signifikantním zvyšováním Vd při váze nad 80 kg). AUC a C_{max} *rivaroxabanu* se dle dostupných studií významně nemění u pacientů s hmotností nad 120 kg. Dosavadní zkušenosti sice nenasvědčují tomu, že léčba NOAC u obézních je spojena s horšími výsledky, přesto je v současné době zejména ve skupině pacientů s BMI > 40 kg/m² doporučeno upřednostnit warfarin, a při volbě NOAC sledovat antikoagulační efekt pomocí odpovídajících laboratorních vyšetření (anti-Xa, dTT, příp. plazmatické hladiny léčiv) (28, 48).

Dávkování nízkomolekulárních heparinů (LMWH) a *fondaparinuxu* (Arixtra®) v terapeutických indikacích je založeno na TBW, v případě nadroparinu (Fraxiparine®) a *fondaparinuxu* se zastropováním dávky u pacientů nad 100 kg. Není však bezpečně potvrzeno, že při zastropování dávky nedochází u pacientů s obezitou ≥ 2. stupně ke snížení

efektivity léčby a u této skupiny pacientů je tedy vhodné monitorování účinku pomocí anti-Xa. Profylaktické podání LMWH a *fondaparinuxu* je založeno na fixních dávkách a vzhledem k negativní korelaci mezi AUC, anti-Xa a tělesnou hmotností nemusí být u obézních pacientů dosaženo odpovídající odpovědi. Nejvíce dokladů pro úpravy dávky u pacientů s vyššími stupni obezity máme k dispozici pro *enoxaparin* (Clexane®), u nějž byla prokázána efektivita i bezpečnost při zvýšené profylaktické dávce 2x denně 40 mg pro pacienty s BMI ≥ 40 kg/m². Pro ostatní LMWH není dostatek informací, ke zvážení je upřednostnění *enoxaparínu* ve výše uvedeném dávkování, případně empirické navýšení dávky LMWH o 25–30 % (28, 49).

Benzodiazepiny

Oxazepam a *lorazepam* jsou léčiva, která se (v případě, že nejde o předávkování) primárně metabolizují opět glukuronidací. U obou byla popsána signifikantně zvýšená CL u obézních ve srovnání s neobézními subjekty a zároveň i větší Vd. Při normalizaci obou parametrů na kg tělesné hmotnosti byly však hodnoty srovnatelné s neobézními pacienty a z toho důvodu byl i stejný T_{1/2} (29). Při dávkách, které nejsou normalizovány na TBW, tedy dosahujeme nižších hladin. Zde samozřejmě musíme přihlídnout rovněž k rizikosti těchto látek u pacientů s OSA. Naopak u *alprazolamu* a diazepamu byl pro obézní pacienty popsán výrazně větší Vd a nezměněná CL. Důsledkem je prodloužení eliminačního poločasu až na dvojnásobek (17, 50). Při jednorázovém podání bude tedy nutné k dosažení stejného efektu podání větší dávky a účinek léčiva bude přetrvávat delší dobu. Při opakovaném podávání bude delší dobu trvat dosažení ustáleného stavu. To je důležité především u diazepamu, který má poločas u obézních až 4 dny a dlouhodobě působící aktivní metabolity – nežádoucí účinky léčby (zmatenost, sedace, somnolence, pády) se tak mohou při opakovaném podávání rozvinout po delší době a souvislost se zahájením terapie diazepamem může tedy být méně zřejmá.

Závěr

Přes narůstající prevalenci obezity není v současné době k dispozici mnoho 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. Situace je často rozdílná u jednorázového podání a při opakovaném dávkování. U řady léčiv se následně orientujeme především dle klinické odpovědi (hodnoty krevního tlaku a tepové frekvence, glykemie, lipidogram, koagulační parametry atd.), v případech léčiv s úzkým terapeutickým indexem (aminoglykosidová antibiotika a vankomycin, antiepileptika, imunosupresiva, lithium, digoxin a teofylin) je však vždy vhodné využít možnosti měření plazmatických hladin a terapeutického monitorování léčiv.

Tento text vznikl za podpory grantu Karlovy univerzity Progres Q25.

Seznam zkratk

- ABW – upravená tělesná hmotnost
- ATB – antibiotika
- AUC – plocha pod křivkou