

VPLIV DEBELOSTI NA IZBIRO IN ODMERJANJE ZDRAVIL – KLINIČNI PRIMER

INFLUENCE OF OBESITY ON THE SELECTION AND DOSING – CLINICAL CASE

AVTORICA / AUTHOR:

Petra Majcen, mag. farm., spec. lek. farm.

*Lekarna Sevnica,
Trg svobode 14, 8340 Sevnica*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: petra@lekarna-sevnica.si

1 UVOD

Po poročilih Svetovne zdravstvene organizacije je bilo leta 2016 39 % odraslih s čezmerno telesno maso, 13 % ljudi pa z debelostjo (1). Odmerjanje zdravil, ki je priporočeno v povzetkih glavnih značilnosti zdravil (SmPC), temelji na kliničnih raziskavah, kjer so bolniki z debelostjo premalo zastopani oz. celo izključeni. Priporočil za odmerjanje zdravil pri posameznikih z debelostjo, ki temeljijo na kliničnih raziskavah, je malo. To prepušča zdravniku oz. kliničnemu farmacevtu izbiro odmerka po lastni klinični presoji, posledica

POVZETEK

Pri obravnavi bolnika z debelostjo je odločitev o izbiri in odmerjanju zdravila postavljena v roke predpisovalca. Kliničnih raziskav, v katere bi bili v zadostni meri vključeni bolniki z debelostjo, je malo oz. so pogosto le-ti iz njih celo izključeni. Dejstvo je, da se farmakokinetika zdravil pri bolniku z debelostjo lahko razlikuje od farmakokinetike pri bolniku z normalno telesno maso. Pri delu v ambulantni farmacevta svetovalca moramo pri bolnikih z debelostjo to upoštevati, saj lahko tako izboljšamo klinične izide zdravljenja z zdravili. V kliničnem primeru bomo predstavili reševanje dilem pri izbiri in odmerjanju zdravil pri bolniku z debelostjo pri zdravljenju sladkorne bolezni in atrijske fibrilacije.

KLJUČNE BESEDE:

agonist receptorjev GLP-1, antikoagulant, debelost, klinični primer, svetovanje

ABSTRACT

When treating a patient with obesity, the decision on the choice of drug and its dosage is in the hands of the prescriber. There are few clinical trials that adequately include patients with obesity, and often they are even excluded from them. The fact is that the pharmacokinetics of drugs in a patient with obesity may differ from the pharmacokinetics in a patient with a normal body weight. The consultant pharmacist must take this into account in patients with obesity. In this way, we can improve the clinical outcomes of drug treatment. In a clinical case, we present the solution to the dilemma of choosing the drug and its dosage in a patient with obesity in the case of drugs for the treatment of diabetes and atrial fibrillation.

KEY WORDS:

anticoagulant, clinical case, counselling, GLP-1 receptor agonist, obesity

česar je lahko terapevtski neuspeh ali pojav neželenih učinkov zdravila.

Največkrat vsi bolniki, ne glede na telesno maso, prejmejo enak odmerek zdravila (2). Farmakokinetika zdravil se lahko pri bolniku z debelostjo razlikuje od farmakokinetike pri osebi z normalno telesno maso. Oblikovani so



bili različni algoritmi za izračun odmerkov zdravil pri bolnikih z debelostjo. Idealna formula bi morala upoštevati telesno višino in maso bolnika ter farmakokinetične lastnosti zdravilne učinkovine, vendar le-ta še ni razvita (3). Zato je pomembno individualno spremljanje bolnikovega kliničnega odziva na določeno zdravilo, še zlasti v primeru zdravilnih učinkovin z ozkim terapevtskim oknom (3). Poleg tega je zelo pomembno tudi poznavanje farmakodinamičnih lastnosti zdravila, saj prekomerna telesna masa lahko vpliva tudi na farmakodinamične lastnosti zdravilnih učinkovin (4).

V prispevku bomo prikazali primer bolnika z debelostjo razreda III, ki ima sladkorno bolezen, kronično ledvično bolezen stopnje 3b in je na antikoagulantni terapiji. Med zdravili, ki jih bolnik prejema, je pri izboru in odmerjanju zdravil za zdravljenje atrijske fibrilacije in sladkorne bolezni potrebno upoštevati, da gre za bolnika z debelostjo.

2 PRIKAZ PRIMERA

71-letni moški, visok 177 cm, s telesno maso 131 kg (indeks telesne mase (ITM) $41,8 \text{ kg/m}^2$) je v začetku marca 2023 obiskal osebno zdravnico. Bolnik je do takrat za zdravljenje sladkorne bolezni uporabljal subkutani eksenatid, ki pa ga ni več na tržišču. Gospod ima poleg sladkorne bolezni tipa 2 še arterijsko hipertenzijo, hiperholesterolemijo, zastojno srčno odpoved, atrijsko fibrilacijo, kronično ledvično bolezen stopnje 3b, hiperurikemijo ob kronični ledvični bolezni, benigno hiperplazijo prostate in glavkom. Pri osebni zdravnici se je oglasil v času prvomajskih dopustov, ko je bil diabetolog odsoten, zato se je zdravnica po nasvet obrnila na klinično farmacevtko. Zanimala jo je ustrezna alternativa subkutanega eksenatida, poleg tega je prosila za pregled ostale terapije. Sama je kot zamenjavo za subkutani eksenatid predlagala subkutani dulaglutid. Vsa bolnikova zdravila so predstavljena v preglednici 1. Bolnik je bil pred enim mesecem (marec 2023) napoten na internistično prvo pomoč z napotno diagnozo zastojna srčna odpoved. Navajal je težko dihanje, ki se je v zadnjem mesecu še poslabšalo. Iz rentgenskega slikanja prsnih organov je bilo razbrati, da je srce povečano, aorta sklerotična in so prisotni znaki blagega intersticijskega edema pljuč. Uveden mu je bil furosemid parenteralno, predpisali pa so mu tudi tablete furosemida v odmerku 40 mg, ki naj bi jih jemal dvakrat na dan en teden, nato pa 1 tableto zju-

traj. Laboratorijski izvidi so kazali tudi nizke vrednosti hemoglobina, zato je bila gospodu aplicirana infuzija železa. Gospod na pogovoru s klinično farmacevtko pove, da da-bigatran prejema približno pet let. V nefrološki ambulanti je bil gospod nazadnje oktobra 2022, kjer je bilo podano mnenje, da je glede ledvične funkcije stanje podobno v primerjavi z zadnjo kontrolo in potrjena je bila kronična ledvična bolezen 3. stopnje.

Na pogovoru ima bolnik vrednosti krvnega tlaka 142/80 mm Hg, srčna frekvenca 85/min. Vrednosti laboratorijskih izvidov so prikazane v preglednici 2.

3 RAZPRAVA

Telesna sestava se spreminja s skupno telesno maso. Bolniki z normalno telesno maso imajo skupno telesno maso sestavljeno iz puste in maščobne telesne mase približno v razmerju 4 : 1. Pri bolnikih z debelostjo prekomerno maščobno maso spremlja povečanje puste telesne mase za 20–40 %. Posledica tega je razmerje med pusto in maščobno maso približno 3 : 2 (2).

Debelost pomembno vpliva na farmakokinetiko zdravilnih učinkovin. Po nekaterih podatkih naj bi bila pri posameznikih z debelostjo zaradi povečane hitrosti praznjenja želodca in spremenjene prepustnosti črevesne membrane absorpcija učinkovin, zaužitih peroralno, večja. Vendar več podatkov kaže, da biološka uporabnost peroralno zaužitih učinkovin pri posameznikih z debelostjo ni spremenjena (4). Pri subkutani aplikaciji je pri posameznikih z debelostjo absorpcija zdravilnih učinkovin zaradi slabe prekrvljenosti podkožnega maščevja upočasnjena (5). Pri posameznikih z debelostjo imajo lahko lipofilne zdravilne učinkovine zaradi povečane količine maščobnega tkiva večji navidezni volumen porazdelitve (V_d), a je povečanje volumna med posameznimi lipofilnimi učinkovinami precej variabilno. Posledično V_d ni moč predvideti le na podlagi lipofilnosti zdravilnih učinkovin. Vpliv debelosti na V_d hidrofilnih učinkovin je manjši, a ne zanemarljiv (6, 7). Pri posameznikih z debelostjo naj bi bila aktivnost encimskega sistema CYP3A4 zmanjšana, uridin difosfat-glukoronil-transferaze (UGT) pa povečana, kar pomeni spremenjene potrebe po odmerkih za substrate teh encimskih sistemov. Na jetrni očistek pa ne vplivajo le spremembe v aktivnosti ali izraženosti jetrnih encimov, temveč tudi spremembe v vezavi na plazemske beljakovine in pretoku krvi skozi jetra (7). Kljub poročanju o povečani glome-

Preglednica 1: Seznam zdravil, ki jih je prejemal bolnik.

Table 1: The list of all medicines the patient was taking.

Zdravilo	Odmerjanje
Eksenatid 10 µg, raztopina za injiciranje	2-krat na dan 10 µg subkutano
Furosemid 40 mg, tablete	1 tableto zjutraj na tešče
Rosuvastatin 20 mg, tablete	1 tableto zvečer
Metformin 1000 mg, tablete	2-krat 1 tableto po jedi
Doksazosin 4 mg, tablete	1 tableto zvečer
Amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg, tablete	1 tableto zjutraj
Dapagliflozin 10 mg, tablete	1 tableto opoldne
Alopurinol 100 mg, tablete	1 tableto zjutraj
Dabigatran 110 mg, kapsule	2-krat 1 kapsulo
Fenoterol/ipratropijev bromid 0,05 mg/0,02 mg, inhalacijska raztopina	1–2 vdihla po potrebi do 3-krat na dan na 8 ur
Latanoprost/timolol 0,05 mg/5 mg, kapljice za oči	1 kapljica zvečer
Pantoprazol 40 mg, tablete	1 tableto zjutraj na tešče
Paracetamol 500 mg, tablete	1 tableto po potrebi do 3-krat na dan
Raztopina za injiciranje s trivalentnim železom 50 mg/mL	aplikacija ob slabokrvnosti (podatek iz izvida)

Preglednica 2: Vrednosti laboratorijskih izvidov pri bolniku.

Table 2: The results of the patient's laboratory tests.

Parameter	Referenčne vrednosti	22. 3. 2023	6. 3. 2023	29. 8. 2022
K-HbA1c (%)	7,1–8,0		8,2 ↑	7,5 ↑
S-Glukoza (mmol/L)	3,6–6,1	9,2 ↑	8,3 ↑	8,4 ↑
S-AST (µkat/L)	< 0,58*		0,26	0,22
S-ALT (µkat/L)	< 0,74*		0,59	0,38
S-GamaGT (ukat/L)	< 0,92*		0,49	0,44
S-Sečnina (mmol/L)	1,7–8,3	13,6 ↑	8,3 ↑	11,5 ↑
S-Kreatinin (µmol/L)	62–106*	195 ↑	185 ↑	210 ↑
S-oGF (mL/min/1,73m ²)	> 90	29 ↓	31 ↓	27 ↓
S-Urat (mmol/L)	202–416	487 ↑	447 ↑	510 ↑
S-Holesterol (mmol/L)	4,0–5,2		4,28	4,79
S-HDL (mmol/L)	> 1,45		0,93	0,98
S-LDL (mmol/L)	< 1,4		2,6 ↑	2,1 ↑
S-TG (mmol/L)	< 2,26		1,73	3,63 ↑
S-K ⁺ (mmol/L)	3,8–5,5	4,6	4,6	5,2 ↑
S-Na ⁺ (mmol/L)	135–145	140		142
K-Erci (10 ¹² /L)	4,5–6,3*		3,23 ↓	
K-Hb (g/L)	140–180*		104 ↓	
K-Ht (delež od 1)	0,4–0,54*		0,314 ↓	

Legenda: HbA1c – glikiran hemoglobin, AST – aspartat aminotransferaza, ALT – alanin transaminaza, GamaGT – gama glutamil-transferaza, oGF – ocena glomerulne filtracije, HDL – lipoprotein visoke gostote, LDL – lipoprotein nizke gostote, TG – trigliceridi, K⁺ – kalij, Na⁺ – natrij, Erci – eritrociti, Hb – hemoglobin; Ht – hematokrit, * vrednost velja za moške



rulni filtraciji pri bolnikih z debelostjo, se ledvični očistek zdravila pri njih ne poveča nujno, kar bi lahko razložili z dolgoročnejšim upadom glomerulne filtracije pri debelosti zaradi stalno povišanega znotrajglomerulnega tlaka (4, 7).

3.1 VPLIV TELESNE MASE NA ODMERJANJE ZDRAVIL

Telesna masa vpliva na odmerjanje nekaterih zdravil, zato je potrebno pri teh zdravilih odmerjanje prilagoditi glede na telesno maso bolnika na podlagi podatkov v SmPC. Primer, kjer je pri odmerjanju pri bolnikih s prekomerno telesno težo potrebna še posebna pozornost, so nekateri antibiotiki (npr. aminoglikozidi, vankomicin), kjer naj bi prilagajanje odmerjanja izvajali na podlagi terapevtskega spremljanja koncentracij in lipofilni sedativi (npr. propofol, midazolam, lorazepam), ki se po intravenski uporabi močno razporedijo v maščobno tkivo (8).

V ambulantni farmacevta svetovalca se pogosto srečamo z bolniki z zmanjšano ledvično funkcijo in naša naloga je, da preverimo ustreznost odmerkov zdravil, ki jih bolnik prejema in jih, če je to potrebno, prilagodimo glede na ledvično funkcijo. V laboratorijskih izvidih, ki so nam na voljo, imamo običajno vrednosti serumskega kreatinina in oceno glomerulne filtracije (oGF), ki je podana v mL/min/1,73 m², torej na povprečno telesno površino odraslega človeka. Za izračun oGF se običajno uporabljata formuli MDRD-4 in CKD-EPI. Dobljeni rezultati v glavnem niso namenjeni prilagajanju odmerkov zdravil, temveč določitvi stopnje kronične ledvične bolezni. Večina SmPC in drugih virov namreč še vedno vsebuje priporočilo za odmerjanje zdravil na podlagi čistitka kreatinina, izračunanega s pomočjo Cockcroft-Gaultove enačbe, ki poleg starosti, spola in serumskega kreatinina upošteva še telesno maso (enačba 1). Očistek kreatinina najlažje izračunamo s pomočjo kalkulatorjev, ki nudijo izračune glede na različne telesne mase (idealno, prilagojeno, dejansko). To je uporabno zlasti pri bolnikih s prekomerno telesno maso, pri katerih za izračun uporabimo prilagojeno telesno maso (enačbi 2 in 3), ki upošteva odsotnost presnovnih potreb maščobnih tkiv (6).

- Enačba 1 za izračun kreatininskega čistitka (CL_{Cr}) s pomočjo Cockcroft-Gaultove enačbe (9). Parameter F je za moške 1,23 in za ženske 1,04. S_{Cr} je serumski kreatinin, TM telesna masa.

$$CL_{CR} \left(\frac{ml}{min} \right) = F \times \frac{(140 - starost) \times TM (kg)}{S_{Cr} \left(\frac{\mu mol}{L} \right)}$$

- Enačba 2 za izračun prilagojene telesne mase (6). TM je telesna masa.

$$prilagojena TM = idealna TM + 0,4 \times (dejanska TM - idealna TM)$$

- Enačba 3 za izračun idealne telesne mase (6). TM je telesna masa.

$$idealna TM = 45,4 + [0,89 \times (telesna višina (cm) - 152,4)] + 4,5 \text{ za moške}$$

Za prilagajanje odmerkov zdravil torej podatek o oceni glomerulne filtracije z laboratorijskega izvida pogosto ne zadostuje. Za izračun kreatininskega čistitka je nujno pridobiti podatek o telesni masi in višini bolnika. Pri našem bolniku je bil na dan 22. 3. 2023 izračunan kreatininski očistek 41 mL/min, medtem ko je bila oGF 29 mL/min/1,73m².

3.2 IZBIRA USTREZNEGA ANTIKOAGULANTA PRI BOLNIKU Z DEBELOSTJO

Za večino antikoagulantov, vključno z nizkomolekularnimi heparini in NOAK, ni opredeljen odmerek za bolnike z debelostjo. Klinična učinkovitost in varnost rivaroksabana in apiksabana pri bolnikih z debelostjo naj ne bi bili zmanjšani in terapevtski standardni odmerki se lahko dajejo tudi bolnikom z ITM nad 40kg/m². Podatkov o dabigatranu in edoksabanu pri bolnikih z debelostjo je malo, zato se je treba tem zdravilom pri tovrstnih bolnikih še vedno izogibati (10). Evropska in ameriška priporočila za uporabo NOAK pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo navajajo, da se na podlagi farmakokinetičnih lastnosti in razpoložljivih dokazov zdi, da je uporaba vseh NOAK varna in učinkovita pri bolnikih z ITM do 40 kg/m². Za bolnike, ki imajo ITM enak ali višji od 40 kg/m², pa so podatki manj zanesljivi. Pri bolnikih z ITM nad 50 kg/m² predlagajo pri kateremkoli NOAK spremljanje minimalne koncentracije zdravilne učinkovine (C_{min}) v plazmi ali prehod na antagonist vitamina K (varfarin) (11, 12). Pri dabigatranu se spremlja C_{min} v plazmi z določanjem prilagojenega trombinskega časa, pri bolnikih na rivaroksabanu ali apiksabanu pa z določanjem za zdravilo umerjenega anti-Xa. Potrebno pa se je zavedati, da za nobenega od NOAK ciljno območje plazemskih koncentracij še ni določeno. Kljub temu naj bi bil antikoagulacijski učinek NOAK premajhen, če ima bolnik izmerjeno vrednost C_{min} pod 10. percentilom pričakovane vrednosti (13). Glede na izkušnje bi lahko zaključili, da se pri NOAK spremljanje C_{min} v plazmi v klinični praksi uporablja zelo redko, najverjetneje ravno zaradi nedoločenih vrednostih ciljnega območja.

3.3 IZBIRA USTREZNEGA AGONISTA RECEPTORJEV GLP-1 V TERAPIJI SLADKORNE BOLEZNI PRI BOLNIKU Z DEBELOSTJO

Agonisti receptorjev glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1) so ključna skupina zdravil v zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2. V Sloveniji imajo dovoljenje za promet v monokomponentnih zdravilih ali v kombinaciji z inzulini naslednji agonisti receptorjev GLP-1: kratkodelujoči (eksenatid, liksisenatid) in dolgodelujoči (eksenatid s podaljšanim sproščanjem, liraglutid, dulaglutid, semaglutid). Zdravila iz te skupine pri mnogih bolnikih učinkovito znižajo nivo glukoze v krvi, po večini pa tudi pomembno zmanjšajo telesno maso. Nižanje nivoja glukoze v krvi je še posebej učinkovito pri osebah z ITM nad 30 kg/m². V Sloveniji je v zadnjem času v porastu klinična uporaba peroralnega semaglutida, ki učinkovito zniža vrednosti glikemije in HbA1c v povprečju za 1,3 % ter zmanjša telesno maso za 3–4 kg (14). V Evropski uniji in ZDA sta za zdravljenje debelosti iz skupine agonistov receptorjev GLP-1 odobrena liraglutid in subkutani semaglutid. Primerjalno učinkovitost različnih agonistov receptorjev GLP-1 glede izgube telesne mase je težko opredeliti, saj ni večjih kliničnih raziskav, ki bi bile zasnovane za neposredno primerjavo teh zdravil. Raziskava STEP 8 je primerjala učinkovitost enkrat tedenske subkutane uporabe semaglutida v odmerku 2,4 mg in enkrat dnevne subkutane uporabe liraglutida v odmerku 3,0 mg pri odraslih s čezmerno telesno maso ali debelostjo brez sladkorne bolezni. Pokazala je, da je bila izguba telesne mase s semaglutidom v 68 tednih v povprečju za 8,5 kg višja kot z liraglutidom (15, 16).

4 UKREPANJE S SVETOVANJEM

Zdravnici smo kot zamenjavo za subkutani eksenatid predlagali semaglutid. Gospod je povedal, da mu subkutana aplikacija ne predstavlja težave, zato smo predlagali, da nadaljuje s subkutano obliko zdravila. Ker se zdravilo aplicira enkrat na teden, se nam je z vidika sodelovanja pri zdravljenju z zdravili zdela to boljša možnost. Peroralna uporaba zdravila je za marsikaterega bolnika lahko zapletena, poleg tega bi jemanje vsak dan lahko povečalo tveganje, da bi bolnik izpuščal odmerke, kar bi posledično

lahko pripeljalo do slabših izidov zdravljenja. Razlog za izbiro semaglutida med agonisti receptorjev GLP-1 je bila ravno prekomerna prehranjenost bolnika. Semaglutid je za razliko od dulaglutida, ki ga je predlagala zdravnica, v Evropski uniji in ZDA v obliki subkutane injekcije registrirano zdravilo za zdravljenje debelosti in je z vidika zmanjševanja telesne mase bolj preizkušeno zdravilo. Zdravnica se je z našim predlogom strinjala. Dogovorili smo se, da po prenehanju terapije z eksenatidom začne zdravljenje z 0,5 mg odmerkom semaglutida. Po štirih tednih so bile izmerjene vrednosti glukoze v serumu in HbA1c še vedno zvišane, zato je bil bolniku odmerek zdravila zvišan na 1 mg enkrat na teden. Gospodove vrednosti HbA1c sedaj dosegajo ciljne vrednosti in se gibljejo med 7 in 8 %.

Zdravnico smo opozorili na slabšo učinkovitost dabigatrana pri bolnikih z ITM nad 40 kg/m². Predlagali smo ji, da gospoda predčasno napoti v antikoagulantno ambulanto. Izračunan očistek kreatinina je bil pri gospodu na dan 22. 3. 2023 okoli 40 mL/min. Glede na pogovor z bolnikom, ki si je želel čim bolj enostaven režim jemanja zdravil, smo predlagali zamenjavo dabigatrana 2 × 110 mg na dan za rivaroksaban v odmerku 15 mg na dan oz. razmislek o prehodu na varfarin. Zdravnica je bolnika napotila na kontrolo v antikoagulantno ambulanto, kjer so se odločili za zamenjavo dabigatrana za varfarin.

Gospoda smo obravnavali celostno, saj je zdravnica prosila za celoten pregled terapije, zato smo podali še naslednji priporočili, ki nimata povezave z dejstvom, da je gospod prekomerno prehranjen:

Glede na izračunan očistek kreatinina, smo opozorili zdravnico, da gospod prejema prevelik dnevni odmerek metformina. Predlagali smo znižanje odmerka na 2 × 500 mg na dan in kontrolo glukoze v serumu čez 4 tedne. Priporočen skupni najvišji dnevni odmerek metformina pri kreatininskem očistku med 30 in 44 mL/min je 1000 mg na dan (17).

Gospod trenutno prejema 100 mg odmerka alopurinola na dan zaradi hiperurikemije ob kronični ledvični bolezni. Glede na vrednosti uratov v serumu smo predlagali zvišanje odmerka na 200 mg na dan.

Gospod je trenutno prejel 40 mg terapevtski odmerek pantoprazola. Indikacije za predpis tega zdravila v dokumentaciji nismo zasledili. Bolnik je povedal, da težav z želodcem nima in jih tudi nikoli ni imel. Zdravilo naj bi mu bilo predpisano zaradi velike količine zdravil, ki jih prejema. Gospod se uvršča v skupino s srednjim tveganjem za neželene učinke na prebavilih (18). Je starostnik na antikoagulantni terapiji. Glede na trenutno veljavna priporočila smo predlagali ukinitve zaviralca protonske črpalke.



5 SKLEP

Debelost kot kronična bolezen je ena ključnih diagnoz, ki jo moramo upoštevati pri izbiri zdravila in določevanju odmerka zdravila pri posamezniku. Tega se predpisovalci večkrat premalo zavedajo. Ravno iz tega razloga je še kako pomembno, da se pri obravnavi bolnika v ambulanti farmacevta svetovalca z bolnikom tudi pogovorimo v živo, saj v nasprotnem primeru ta diagnoza, večkrat le na podlagi pridobivanja podatkov iz pomanjkljive zdravstvene dokumentacije bolnika ali pogovora z bolnikom po telefonu, ostane neprepoznana. Poleg svetovanja zdravniku glede izbire in odmerjanja zdravil ter pregleda vpliva zdravil v terapiji na debelost je pomembna vloga farmacevta svetovalca tudi opolnomočenje bolnika glede nefarmakoloških ukrepov in nasploh zdravega načina življenja. Na ta način se lahko farmacevt svetovalec aktivno vključi v zdravstveni tim in prispeva k celostni obravnavi bolnika z debelostjo.

6 LITERATURA

1. World Health Organization. Obesity and overweight [updated 2021 June 9; cited 2023 May 14]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Barras M, Legg A. Drug dosing in obese adults. *Aust Prescr* 2017;40:189-93. Available from: <https://doi.org/10.18773/austprescr.2017.053>
3. Kaul A, Adil Mir S. Drug dosing in obese patients: A Dilemma. *International Journal of Advances in Pharmaceutics* 3 (6) 2014. Available from: <https://core.ac.uk/download/pdf/335078029.pdf>
4. Smit C, De Hoogd S, Brüggemann RJM, Knibbe CAJ. Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2018; 14:3, 275-285.
5. Hanley MJ, Darrell Abernethy R, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clinical pharmacokinetics* 2010; 49.2: 71-87.
6. Drofenik P. Prilaganje odmerkov protimikrobnih zdravil. *Farm. Vest.* 2017;68:14-24.
7. Zhang T, Krekels HJE, Smit C, Knibbe CAJ. Drug pharmacokinetics in the obese population: challenging common assumptions on predictors of obesity-related parameter changes. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2022; 18:10, 657-674.
8. UpToDate. [Internet]. Intensive care unit management of patient with obesity. 2023 [cited 2023 Aug 28]. Available from: www.uptodate.com.
9. GlobalRPh, Zdravstveni kalkulatorji. <http://www.globalrph.com/medcalcs.htm>. Dostop: maj in junij 2023.
10. Abildgaard A, Madsen SA, Hvas AM. Dosage of anticoagulants in obesity: Recommendation based on systematic review. *Semin Thromb Hemost* 2020; 46(08): 932-969. Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0040-1718405#info>
11. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021; 23:1612–76.
12. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2019;140:e125–51.
13. Mavri A. Antikoagulacijsko zdravljenje. 1th ed. Slovensko zdr. društvo, Sekcija za antikoagulac. zdravljenje in preprečevanje tromboličnih bolezni: Ljubljana 2017. 30 p.
14. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2, leto 2022 [Updated 2022, May]. Available from: <https://endodiab.si/priporocila/diabetologija/smernice-za-vodenje-sladkorne-bolezni/>
15. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al; STEP 8 Investigators. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022; 327:138-150
16. Janež A, Epšek M, Klen J, Kunst G, Marušič D, Rotar Pavlič D, et al. Strokovna priporočila za zdravljenje debelosti z zdravili. Slovensko osteološko društvo, Ljubljana 2022.
17. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Aglurab 1000 mg® Centralna baza zdravil 2. [Internet]. 2023 [cited 2023 May 22]. Available from: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/E60BAD31C43D44A6C1257A460082EA3F/\\$File/s-027524.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/E60BAD31C43D44A6C1257A460082EA3F/$File/s-027524.pdf).
18. Štabuc B, Tepeš B, Skok P, Vujasinović M, Blinc A, Čerček M, et al. Smernice za preprečevanje in zdravljenje neželenih učinkov nesteroidnih protivnetnih in antiagregacijskih učinkovin na prebavila. *Zdrav Vestn* 2015; 84: 3–15.