

EWA JAŻWIŃSKA-TARNAWSKA, ELŻBIETA KUBIAK, ANNA WIELA-HOJEŃSKA

Differences in Pharmacokinetics in Obesity. Do Obese Persons Require Changes in Therapeutic Schemes?

Zmiany kinetyki leków w otyłości.

Czy osoby otyłe wymagają zmian schematów leczenia?

Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie

Otyłość jest coraz istotniejszym problemem zdrowotnym społeczeństw rozwiniętych i rozwijających się. Towarzyszą jej liczne choroby zarówno układu krążenia, endokrynne, metaboliczne, układu kostnego, jak i ośrodkowego układu nerwowego wymagające często stosowania licznych leków. Nadmiar tkanki tłuszczowej może wpływać na parametry kinetyki leków, stosowanych u ludzi otyłych, przez zmianę wielkości ich dystrybucji, szybkości metabolizmu i wydalania. Na podstawie licznych badań kinetyki leków w otyłości wykazano, że całkowita masa ciała (TBW) nie zawsze jest właściwym wskaźnikiem, na podstawie którego ustala się dawki leków. Niewłaściwe obliczenie masy ciała może doprowadzić, przy ustalaniu schematu dawkowania leku u osoby otyłej, zarówno do wdrożenia do leczenia zbyt małej dawki leku, a tym samym do nieskuteczności terapii, jak i zbyt dużej, czego rezultatem może być wystąpienie licznych i nasilonych działań niepożądanych farmakoterapii. Dla wybranych przykładów leków o zmienionej farmakokinetyce u osób otyłych przedstawiono propozycje wyliczania należnych dawek (*Adv Clin Exp Med* 2006, 15, 4, 669–676).

Słowa kluczowe: otyłość, farmakokinetyka, dawkowanie, dystrybucja, eliminacja.

Abstract

Obesity becomes increasingly essential problem both in developed and developing countries. It is accompanied by numerous illnesses of circulation system, endocrine, metabolic as well as of bone and central nervous system, which often require application of many and variable drugs. Due to changes in distribution volume and metabolism and elimination rates, the access of fat tissue may influence kinetics parameters of drugs applied to overweighted persons. Based on many investigations of drug kinetics in obesity it was shown that the total body weight (TBW) is not always the proper parameter suitable for adjust the drug dose. In the process of dose schedule setting for obese person, improper calculation of body weight may result both in underdosing, and hence in ineffective therapy, or in overdosing, which may in consequence lead to numerous and intensified adverse drug reaction during pharmacotherapy. Hence examples of drugs with changed pharmacokinetics in obese subjects together with proposals of dosage recalculations are presented (*Adv Clin Exp Med* 2006, 15, 4, 669–676).

Key words: obesity, pharmacokinetics, drug dosing, distribution, elimination.

Działanie leku w organizmie jest uwarunkowane wieloma czynnikami, związanymi zarówno z właściwościami substancji leczniczej, jak i z cechami organizmu osoby przyjmującej lek. Przyczyną odmiennych reakcji na ten sam lek u różnych chorych mogą być osobnicze zmiany jego farmakokinetyki. Do najważniejszych czynników fizjologicznych i patologicznych, które zmieniają kinetykę leków należą: wiek, płeć, masa ciała (*Bo-*

dy Weight – BW), genotyp, ciąża, choroby, rodzaj stosowanego pożywienia, czynniki środowiska, jednocześnie podane inne leki [1]. Istotnym czynnikiem, na który przez wiele lat nie zwracano uwagi, a który może zmieniać działanie substancji leczniczej jest otyłość.

Otyłość definiuje się jako nadmiar tkanki tłuszczowej określany w porównaniu do wartości standardowych dla wieku i płci [2]. Jednym ze

wskaźników określających BW jest idealna masa ciała (*Ideal Body Weight* – IBW); jej wartość oblicza się według następujących równań [3]:

IBW (mężczyźni) = 50 kg + 0,9 kg na każdy cm powyżej 152,4 cm wzrostu,

IBW (kobiety) = 45,5 kg + 0,9 kg na każdy cm powyżej 152,4 cm wzrostu.

Klasyfikacja otyłości według wartości IBW uznaje osobę za otyłą, gdy IBW jest większa o ponad 20% od wartości standardowych dla wieku i płci.

Do innych często stosowanych wskaźników opisujących BW należą: całkowita masa ciała (*Total Body Weight* – TBW) i beztłuszczowa masa ciała (*Lean Body Mass* – LBM), na którą składa się masa komórkowa, woda pozakomórkowa, a także międzykomórkowa tkanka łączna [4]. LBM można obliczyć posługując się następującymi równaniami [5]:

LBM (mężczyźni) = 1,10 · TBW (kg) – 120 [TBW/wzrost (cm)]²,

LBM (kobiety) = 1,07 · TBW (kg) – 148 [TBW/wzrost (cm)]²

Współczesna klasyfikacja otyłości według WHO opiera się na wskaźniku masy ciała (*Body Mass Index* – BMI), liczonym jako iloraz masy ciała (kg) i kwadratu wzrostu (m) [2]:

$$\text{BMI} = \frac{\text{BW (kg)}}{(\text{wzrost})^2 \text{ (m)}} .$$

Nadwagę rozpoznaje się, gdy $25 \leq \text{BMI} < 30$, a otyłość, gdy $\text{BMI} \geq 30$. Wyróżnia się trzy kategorie otyłości: umiarkowaną ($30 \leq \text{BMI} < 35$), poważną ($35 \leq \text{BMI} < 40$) i śmiertelną ($\text{BMI} \geq 40$).

Otyłość może być także klasyfikowana jako pierwotna (prosta) lub wtórna [2]. Długo utrzymujący się dodatni bilans energetyczny, w następstwie przewagi spożycia energii nad jej wydatkiem, wpływa na pojawienie się otyłości pierwotnej [2]. Przyczynami otyłości wtórnej mogą być: endokrynopatie (niedoczynność tarczycy, zespół wielotorbielowatych jajników, hiperkortycyzm endogenny, rzekoma niedoczynność gruczołów przytarczycznych, *insulinoma* i hiperinsulinizm, hipogonadyzm, niedobór hormonu wzrostu), leki (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, sole litu, pochodne sulfonilomocznika, niektóre beta-adrenolityki, kortykosteroidy, insulina, cyproheptadyna, neuroleptyki, niektóre leki przeciwmigrenowe), organiczne choroby podwzgórza (nowotwory, tętniaki, wady rozwojowe, neuroinfekcje) oraz rzadko występujące zespoły chorobowe uwarunkowane genetycznie (zespół Laurence’a, Moona i Biedla, zespół Gelnau, *hyperostosis frontalis*, choroba Dercuma, *lipodystrophia progressiva*, *adenolipomatosis*, wrodzony przerost nadnerczy

[2]. Progностyczne znaczenie dla zdrowia chorego ma podział otyłości na brzuszną i pośladkowo-udową [6]. Otyłości brzusznej często towarzyszy dyslipidemia, zaburzenia tolerancji glukozy, hiperinsulinemia, nadciśnienie tętnicze krwi, zwiększone stężenie kwasu moczowego i fibrynogenu w surowicy, zwiększenie aktywności inhibitora 1 aktywatora plazminogenu. Wymienione zaburzenia, składowe zespołu polimetabolicznego, zwiększają ryzyko wczesnego rozwoju miażdżycy i cukrzycy [2, 6]. Na ogół nie występują one w otyłości pośladkowo-udowej, w której częściej obserwuje się żylaki podudzi i zwyrodnienia układu kostno-stawowego kończyn dolnych. Tak więc otyłość jest udokumentowanym czynnikiem ryzyka rozwoju wielu chorób, m.in. cukrzycy, choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca, udaru mózgu, nowotworów złośliwych, chorób układu kostno-stawowego. Następstwem otyłości jest także zespół zaburzeń oddechu w czasie snu, który może, w szczególnych sytuacjach, prowadzić do zgonu [2].

Badania epidemiologiczne prowadzone w ostatnich piętnastu latach wykazały, iż odsetek ludzi otyłych w populacji większości państw uprzemysłowionych wynosi 14–20% [6, 7]. Największy przyrost liczby przypadków osób otyłych stwierdza się w najmłodszej grupie wiekowej w krajach rozwijających się, tj. Chinach czy Chile. Liczba dzieci do 5. rż. z nadwagą wynosi na całym świecie ponad 22 mln; w USA na otyłość cierpi 10% dzieci w wieku przedszkolnym, a u połowy z nich stwierdza się nieprawidłową tolerancję glukozy. W Europie największą dynamikę przyrostu liczby osób z otyłością stwierdza się w Wielkiej Brytanii (Walia), z 6% mężczyzn i 8% kobiet w 1980 roku do 8% mężczyzn i 12% kobiet w 1990 roku oraz do ponad 21% dla obu płci w 2000 roku. Nadwagę obserwuje się u ponad 50% populacji ($\text{BMI} > 25$). Szacuje się, że w Europie odsetek ludzi z nadmiarem masy ciała zwiększył się w ostatnich latach do 40% populacji. Otyłość jest także coraz bardziej powszechna w krajach Europy Środkowo-Wschodniej. Polacy znajdują się w czołówce państw europejskich o największym odsetku osób z nadmiarem masy ciała. Około 22% mężczyzn i 29% kobiet w Polsce można określić jako osoby otyłe, a 45% mężczyzn i 35% kobiet jako osoby z nadwagą [6, 7]. Uzasadniony jest więc coraz większy niepokój lekarzy o przyszłość zdrowia publicznego, a także o efekty farmakoterapii w coraz większej grupie osób ze zwiększoną masą ciała.

Duża masa tłuszczowa może być, w grupie chorych otyłych, przyjmujących leki z powodu chorób towarzyszących, również przyczyną istotnych zmian kinetyki tych leków, zwłaszcza ich

dystrybucji i eliminacji, a także skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Do wskaźników farmakokinetycznych, które najbardziej zmieniają się u osób otyłych, należą: objętość dystrybucji V_d , współczynnik dystrybucji (Δ'), biologiczny okres półtrwania ($t_{0,5}$) oraz klirens leku (CI).

Wpływ nadmiaru masy tłuszczowej na dystrybucję

Najbardziej ewidentne zmiany kinetyki leków obserwowano u śmiertelnie otyłych osób. U tych chorych występuje duży nadmiar tkanki tłuszczowej, zwiększa się wielkość i ciężar organów wewnętrznych, a w konsekwencji także LBM i objętość krwi krążącej. Komórki tkanki tłuszczowej zawierają głównie tłuszcz, w samej tkance jednak jest obecny płyn międzykomórkowy, zwiększający objętość dystrybucji organizmu, w którym mogą również rozmieszczać się leki. Wpływ nadmiaru tkanki tłuszczowej na objętość dystrybucji leku zależy także od ilości leku wiązanego przez samą tkankę [8]. Jeśli lek wykazuje duże powinowactwo do tkanki tłuszczowej (lek lipofilny) i jest mocno przez nią wiązany, to duża jego ilość kumuluje się i istotnie zwiększa się jego objętość dystrybucji. U śmiertelnie otyłych osób zwiększa się więc objętość dystrybucji leku, ponieważ jej wielkość zależy zarówno od ilości krwi krążącej, wielkości organów wewnętrznych, jak i od stopnia wiązania leku z białkami krwi i receptorami w narządach (tab. 1). Przykładami leków o charakterze

Tabela 1. Czynniki wpływające na zmianę objętości dystrybucji leków u osób otyłych

Table 1. Factors affecting volume of distribution of drugs in obese persons

↑↑ masy tkanki tłuszczowej (↑↑ mass of fat tissue)
↑↑ wielkości organów wewnętrznych (↑↑ size of internal organs)
↑↑ masy organów wewnętrznych (↑↑ mass of internal organs)
↑↑ beztłuszczowej masy ciała (LBM) (lean body mass)
↑↑ objętości krwi krążącej (↑↑ volume of circulating blood)
↑↑ objętości płynu międzykomórkowego (↑↑ volume of intercellular fluid)
zmiana stopnia wiązania leku z receptorami w tkankach i narządach (change in degree of drug receptor binding in tissues and organs)

Tabela 2. Leki lipofilne, których objętość dystrybucji zwiększa się u osób otyłych

Table 2. Lipophilic drugs with increased distribution volume in obese persons

Lek/i (Drug/s)	V_d u osób otyłych (V_d in obese persons)	$t_{0,5}$ u osób otyłych ($t_{0,5}$ in obese persons)
Diazepam, dezmetylodiazepam, midazolam, lorazepam, oksazepam, alprazolam (Diazepam, desmethyldiazepam, midazolam, lorazepam, oxazepam, alprazolam)	↑↑	↑↑
Werapamil (Verapamil)	↑↑	↑↑
Karbamazepina (Carbamazepine)	↑↑	↑↑, zmniejszenie CI

V_d – objętość dystrybucji.

$t_{0,5}$ – biologiczny okres półtrwania.

CI – klirens leku.

V_d – distribution volume.

$t_{0,5}$ – biological half-time.

CI – drug clearance.

lipofilnym są diazepam, werapamil, karbamazepina (tab. 2) [8].

Paradoksalnie, również objętość dystrybucji niektórych leków o charakterze polarnym, dobrze rozpuszczalnych w wodzie, o słabym powinowactwie do tkanki tłuszczowej, może ulec zwiększeniu u osoby otyłej. Przyczyną zmian objętości dystrybucji u osób otyłych tej grupy leków jest obecność w organizmie dodatkowej ilości płynu międzykomórkowego zgromadzonego w tkance tłuszczowej. Zwiększenie V_d leków hydrofilnych dotyczy zwłaszcza leków o małej objętości dystrybucji określonej u osób z prawidłową masą ciała, zbliżonej do objętości płynu zewnątrzkomórkowego. Wartość objętości dystrybucji takich leków jest tak niewielka, że dodatkowe kilka litrów płynu zewnątrzkomórkowego, zawartego w tkance tłuszczowej osoby otyłej, może istotnie zmienić wielkość obszaru rozmieszczenia leku w organizmie, jak np. w przypadku antybiotyków aminoglikozydowych (tab. 3) [9]. Jeśli V_d leku hydrofilnego, mierzona u osoby o prawidłowej masie ciała, jest dość duża, dodatkowa objętość płynu zewnątrzkomórkowego tkanki tłuszczowej nie wpływa istotnie na jej pierwotną wielkość. Wartość objętości dystrybucji dla leków o takich cechach (np. digoksyna, cymetydyna, ranitydyna, wankomycyna), u otyłej osoby, może być więc identyczna jak objętość dystrybucji osoby z prawidłową BW (tab. 3) [9].

Tabela 3. Wpływ otyłości na objętość dystrybucji leków o charakterze hydrofilnym**Table 3.** Influence of obesity on distribution volume of hydrophilic drugs

Leki (Drugs)	V_d u osób otyłych (V_d in obese persons)	Δ' u osób otyłych (Δ' in obese persons)	Cl u osób otyłych (Cl in obese persons)
O małej V_d : u osób z prawidłową BW: aminoglikozydy (gentamycyna, tobramycyna, amikacyna) (With small V_d in persons with normal BW: gentamicin, tobramycin, amikacin)	↑↑	↓ o 40%	↑↑
O dużej V_d : u osób z prawidłową BW: digoksyna, cymetydyna, ranitydyna, wankomycyna, fenazon (With large V_d in persons with normal BW: digoxin, cimetidine, ranitidine, vancomycin, phenazone)	bez zmian	↓	↓ oraz $t_{0,5}$

V_d – objętość dystrybucji, Δ' – współczynnik dystrybucji, Cl – klirens leku, BW – masa ciała.

V_d – distribution volume, Δ' – distribution coefficient, Cl – drug clearance, BW – body weight.

Powinowactwo leku do tkanki tłuszczowej nie jest jedynym czynnikiem wpływającym na farmakokinetykę leków u osób otyłych. Badania przeprowadzone przez Cheymola et al. wykazały, że silnie lipofilne beta-adrenolityki, takie jak propranolol czy bisoprolol, mają taką samą objętość dystrybucji jak hydrofilny sotalol, a ponadto rozmieszczenie tych leków w organizmie jest podobne u osób otyłych i prawidłowej masie ciała (tab. 4). Wyjaśnienie tego zjawiska leży w budowie biochemicznej cząsteczki leku. Stwierdzono mianowicie, że substancje mające w swojej strukturze grupę zasadową nie są gromadzone w tkance tłuszczowej z powodu zjawiska, które można nazwać „współzawodnictwem wiązania”. Lek nie kumuluje się w tkance tłuszczowej, jeśli jego powinowactwo do tkanki beztłuszczowej jest duże. Proces dystrybucji

Tabela 4. Wpływ otyłości i fizykochemicznego charakteru leku na dystrybucję leków beta-adrenolitycznych u osób z otyłością**Table 4.** Influence of obesity and physicochemical properties of drug on distribution volume of beta-blockers in obese persons

Lek (Drug)	V_d
Propranolol, silnie lipofilny (Propranolol, strongly lipophylic)	↓
Bisoprolol, umiarkowanie lipofilny (Bisoprolol, moderate lipophylic)	bez zmian
Sotalol, silnie hydrofilny (Sotalol, strongly hydrophilic)	bez zmian
Labetalol, silnie lipofilny (Labetalol, strongly lipophylic)	↑↑ V_d ss

V_d – objętość dystrybucji.

V_{dss} – objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym.

V_d – distribution volume.

V_{dss} – distribution volume in steady state.

jest zatem kontrolowany i ograniczany przez sumę sił hydrofobowych i wiązań wodorowych wytworzonych między lekiem a LBM [4, 10, 11].

Proces rozmieszczania leków w organizmie zależy także w dużym stopniu od właściwości fizykochemicznych substancji leczniczych [12].

Duże różnice objętości dystrybucji leków między osobami otyłymi a osobami o prawidłowej masie ciała dotyczą przede wszystkim leków o charakterze niepolarnym. Przyczyną np. przedłużenia biologicznego okresu półtrwania diazepam u osób otyłych jest duże powinowactwo leku do tkanki tłuszczowej. Wielkość dawek leków o charakterze niepolarnym powinna być zatem obliczana z uwzględnieniem TBW. W przypadku większości leków o charakterze polarnym nie obserwuje się istotnych różnic wartości objętości dystrybucji i biologicznego okresu półtrwania między grupą osób otyłych a grupą kontrolną osób zdrowych. Leki te nie przenikają do tkanki tłuszczowej, ich dystrybucja jest ograniczona do wody organizmu i tkanek ubogich w tłuszcz, czasami do płynu zewnątrzkomórkowego tkanki tłuszczowej. Dawkowanie leków hydrofilnych powinno zatem uwzględniać wartość LBM. Ustalanie dawek leków o charakterze polarnym, u osób otyłych, na podstawie TBW może prowadzić do podania zbyt dużej dawki leku i nasila ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych farmakoterapii [12].

Wpływ otyłości na proces wiązania leków z białkami krwi nie został, jak do tej pory, w pełni wyjaśniony. Obserwowano jedynie, że w umiarkowanej i patologicznej otyłości zwiększa się stężenie kwaśnej α_1 -glikoproteiny, co wpływa na zwiększenie stopnia wiązania leków, dla których jest ona nośnikiem np. propranololu [12].

Wpływ nadmiaru masy tłuszczowej na proces eliminacji

Biotransformacja

Wątroba jest narządem o dużej rezerwie wydolności metabolicznej. Uważa się, że jedynie w ciężkich uszkodzeniach występują istotne zakłócenia procesów metabolicznych [13]. Niemniej wykazano, że nacieki tłuszczowe wątroby u otyłych osób (obecne np. w niealkoholowym stłuszczeniu wątroby) zmieniają aktywność enzymów wątrobowych [14]. Stwierdzono zwiększoną aktywność enzymów biorących udział w procesie sprzęgania z kwasem glukuronowym (dehydrogenaza urydynodwufosfoglukuronowa), z kwasem siarkowym (kinaza adenyllosiarczanowa, sulfokinaza) oraz w procesie utleniania z udziałem izoenzymu CYP2E1 cytochromu P-450 (tab. 5). U osób otyłych obserwowano zwiększony klirens całkowity, a więc przyspieszoną eliminację lorazepamu, oksazepamu, paracetamolu – leków metabolizowanych przez sprzęganie z kwasem glukuronowym i kwasem siarkowym, a także ibuprofenu, prednisolonu, tiopentalu – leków metabolizowanych drogą utleniania (tab. 6) [14]. Wskazuje to na indukację, u osób z nadmierną masą ciała, wymienionych procesów, należących do reakcji II fazy przemian biochemicznych zachodzących w wątrobie, a także procesów utleniania niektórych leków.

Izoenzym CYP2E1 odgrywa ważną rolę w aktywowaniu związków prokarcynogennych, o małej masie molowej oraz o budowie N-nitrozoamin, do ich kancerogennych metabolitów [13]. Rodzi się zatem pytanie, czy w związku z nasileniem procesów biotransformacji z udziałem tego izoenzymu osoby otyłe stanowią grupę ryzyka występo-

Tabela 5. Czynniki wpływające na zmianę biotransformacji leków u osób otyłych

Table 5. Factors influencing drug biotransformation in obese persons

↑↑ aktywności dehydrogenazy urydino-dwufosfoglukuronowej (sprzęganie z kwasem glukuronowym) (↑↑ activity of uridino-diphospho-glucuronate dehydrogenase (conjunction with glucuronic acid))
↑↑ aktywności kinazy adenyllosiarczanowej (sprzęganie z kwasem siarkowym) (↑↑ activity of adenilil-sulphate kinase (conjunction with sulphuric acid))
↑↑ aktywności CYP2E1 (utlenianie) (↑↑ activity of CYP2E1 (oxidation))
↓ aktywności CYP3A4 (↓ activity of CYP3A4)

Tabela 6. Wpływ otyłości na biotransformację leków

Table 6. Influence of obesity on drug biotransformation

Lek (Drug)	Szlak metaboliczny (Metabolic pathway)	Klirens metaboliczny (Metabolic clearance)
Lorazepam, oksazepam, diazepam, paracetamol (Lorazepam, oxazepam, diazepam, paracetamol)	sprzęganie z kwasem glukuronowym, siarkowym	↑↑
Ibuprofen, prednizolon, tiopental (Ibuprofen, prednisolone, thiopental)	utlenianie	↑↑
Cyklofosfamid, tiotepa (Cyclophosphamide, thiotepa)	utlenianie	↑↑
Kofeina, antypiryna, teofilina (Coffeine, antipyrine, theophylline)	utlenianie	↔

wania nowotworów indukowanych prokarcynogenami metabolizowanymi tym szlakiem?

Do substratów CYP2E1 ponadto należą również takie leki, jak: enfluran, halotan, sewofluran, paracetamol, teofilina oraz etanol [13]. Można przypuszczać, że skuteczność farmakologiczna tych leków może być zmniejszona u osób otyłych. Wydaje się zatem, że u osób otyłych, w celu określenia predyspozycji do występowania chorób nowotworowych oraz określenia skuteczności stosowanych leków, istnieje wskazanie do oznaczania aktywności izoenzymu CYP2E1. Lekiem modelowym, stosowanym do oznaczania fenotypu (aktywności) CYP2E1 jest chlorzoksazon, metabolizowany w wątrobie do 6-hydroksy-metabolitu.

CYP3A4, kolejny izoenzym cytochromu P-450, wykazuje natomiast u osób otyłych zmniejszoną aktywność enzymatyczną [13, 14]. Zaobserwowano, że intensywność biotransformacji erytromycyny, w teście oddechowym ze znakowaną erytromycyną, jest odwrotnie proporcjonalna do masy ciała osoby, u której wykonuje się badanie [3]. Można zatem wyciągnąć wniosek, że u osób otyłych siła działania farmakologicznego leków metabolizowanych przy współdziałaniu CYP3A4 może być zwiększona i że otyli stanowią grupę ryzyka nasilenia występowania działań niepożądanych oraz toksycznych w czasie terapii. Do leków metabolizowanych z udziałem CYP3A4 należą: antybiotyki makrolidowe (erytromycyna, klarytromycyna), pochodne benzodiazepiny (alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam), cyklosporyna, takrolimus, leki przeciwwirusowe (indinawir, retonawir), blokujące kanał wapniowy (amlodypina, diltiazem, felodypina, nifedypina, werapamil) oraz statyny (atorwastatyna, lowastatyna) [14]. Nie wykazano natomiast wpływu otyłości na przemiany metaboliczne leków zachodzące na drodze acetylacji [12].

Dane dotyczące wpływu otyłości na aktywność innych szlaków metabolicznych leków nie są jednoznaczne. Jonge et al. obserwowali np. zwiększony klirens całkowity cyklofosfamidu i tiotepy u osób otyłych w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała (tab. 6) [15]. Przyczyną opisywanego zjawiska mogło być nasilenie procesów utleniania tych leków (zachodzące przy współudziale enzymów biorących udział w procesie oksydacji), czego wyrazem było występowanie dużych stężeń w surowicy 4-hydroksy metabolitów cyklofosfamidu i tiotepy [15].

Wydalanie drogą nerkową

Niewiele jest prac omawiających wpływ otyłości na wydalanie leków z organizmu. Wykazano, iż u śmiertelnie otyłych osób, w porównaniu z pacjentami z prawidłową BW, zwiększa się filtracja kłębkowa, jak również klirens kreatyniny, co jest związane ze zwiększeniem liczby nefronów oraz masy nerek (tab. 7) [11]. Zaobserwowano, że u osób ze zwiększoną masą ciała często skraca się biologiczny okres półtrwania leku z uwagi na dużą w tej grupie wartość klirensu i małą różnicę w wielkości objętości dystrybucji w porównaniu z osobami z prawidłową BW [16].

U osób otyłych można spodziewać się zatem zwiększonej eliminacji leków, które są wydane głównie drogą nerkową, np. antybiotyków aminoglikozydowych, wankomycyny [13, 16]. Najczęściej stosowanym równaniem do określenia czyn-

Tabela 7. Czynniki wpływające na wydalanie leków drogą nerkową u osób otyłych

Table 7. Factors influencing renal drug excretion in obese persons

↑ masy nerek (mass of kidney)
↑ liczby nefronów (number of nephrons)
↑ filtracji kłębkowej (glomerular filtration)
↑ klirensu kreatyniny (creatinine clearance)

ności nerek na podstawie klirensu kreatyniny, jest równanie Cockrofta-Gaulta. U osób otyłych zastosowanie TBW do obliczeń klirensu kreatyniny może prowadzić do zawyżenia jego wartości w porównaniu do wartości rzeczywistej. Jeśli natomiast masę ciała przedstawia się jako IBW, to można spodziewać się niedoszacowania wartości klirensu kreatyniny i podania choremu zbyt małych dawek leku. ABW (*Adjusted Body Weight* – skorygowana masa ciała) wydaje się najbardziej adekwatnym wskaźnikiem do tych obliczeń. ABW uzyskuje się poprzez dodanie do IBW odsetka nadmiaru BW według równania [14]:

$$ABW = IBW + [C \times (TBW - IBW)],$$

gdzie C oznacza współczynnik korygujący, równy 0,2–0,4, ustalany w zależności od nadmiaru masy ciała.

Istnieje pogląd, że rodzaj wskaźnika wybrane do obliczeń BW, a następnie klirensu kreatyniny powinien zależeć od charakteru fizykochemicznego leku (lipofilny/hydrofilny) oraz rodzaju procesu eliminacji (tab. 8).

Salazar i Corcoran opracowali równania pozwalające na bezpośrednie obliczenie klirensu kreatyniny u osób otyłych na podstawie TBW [14]:

$$Cl = (137 - \text{wiek}) \cdot [(0,285 \cdot TBW) + (12,1 \cdot \text{wzrost})] \text{ (mężczyźni)},$$

$$Cl = (146 - \text{wiek}) \cdot [(0,287 \cdot TBW) + (9,74 \cdot \text{wzrost})] \text{ (kobiety)}.$$

Równania te są obciążone minimalnym błędem w obliczaniu sprawności wydalniczej nerek na podstawie klirensu kreatyniny u osób otyłych i pozwalają na indywidualnie dobrane obliczanie właściwej dawki leku w tej grupie chorych.

Biorąc pod uwagę całokształt zmian kinetyki leków u osób otyłych: dystrybucji, biotransformacji i wydalania, sformułowano propozycje doboru dawek leków na podstawie masy ciała, wyrażonej jako: TBW, IBW, ABW (tab. 9). Wskaźnikiem pomocniczym w doborze dawki nasycającej leku jest

Tabela 8. Propozycje ustalania dawek leków u osób otyłych na podstawie masy ciała i fizykochemicznych właściwości leku

Table 8. Proposals of dosage adjustments in obese persons according to body mass and physicochemical properties of drug

Fizykochemiczne właściwości leku (Physicochemical properties of drug)	Dawka nasycająca (Loading dose)	Dawka podtrzymująca (Maintenance dose)
Nierozpuszczalne w tłuszczach (Insoluble in fat)	IBW	IBW
Słabo lipofilny (a) – duża V_d (Weak lipophilicity (a) – large V_d)	IBW	IBW
Słabo lipofilny (b) – mała V_d (Weak lipophilicity (b) – small V_d)	IBW + 40%	IBW + 40%
Lipofilny (Lipophilic)	TBW	a) Cl leku niezmienny \Rightarrow IBW b) Cl leku zwiększony \Rightarrow TBW

Tabela 9. Propozycje obliczania dawek leków u osób otyłych w przeliczeniu na masę ciała w zależności od całkowitego kształtu zmian farmakokinetyki

Table 9. Proposals of dosage adjustment in obese persons based on body mass and changes in all pharmacokinetics parameters

Lek (Drug)	Obliczanie dawki na podstawie BW (Drug adjustment based on BW)
Wankomycyna (Vancomycin)	TBW
Aminoglikozydy (Aminoglycosides)	ABW oraz $C = 0,4$
Cyprofloksacyna (Ciprofloxacin)	ABW oraz $C = 0,45$
Flucytozyna (Flucytosine)	IBW
Ryfampicyna, streptomycyna, etambutol, pirazyamid (Rifampicin, streptomycin, ethambutol, pyrazinamide)	IBW
Cefalosporyny (Cephalosporins)	zwiększona dawka, brak jednoznacznych badań określających BW do obliczeń
Busulfan (Busulfan)	BSA z ABW oraz $C = 0,25$
Enoksoparyna (Enoxaparin)	IBW
Atrakurium (Atracurium)	TBW
Kofeina, werapamil (Coffeine, verapamil)	IBW
Benzodiazepiny, tiopental, fenytoina, lidokaina (Benzodiazepine, thiopental, phenytoine, lidocaine)	TBW/ABW
Digoksyna, cymetydyna, salicylany (Digoxin, cimetidine, salicylates)	IBW
Beta-adrenolityki (Beta-blockers)	standardowe dawkowanie
Remifentanyl (Remifentanyl)	IBW lub LBM
Dalteparyna (Dalteparin)	TBW lub ABW
Tiotepa, cyklofosfamid (Thiotepa, cyclophosphamide)	BSA w oparciu o ABW
Karboplatyna (Carboplatin)	na podstawie klirensu kreatyniny wyliczonego z ABW

ABW – skorygowana masa ciała.

BSA – powierzchnia ciała.

IBW – idealna masa ciała.

TBW – całkowita masa ciała.

ABW – Adjusted Body Weight.

BSA – Body Surface Area.

IBW – Ideal Body Weight.

TBW – Total Body Weight.

iloraz objętości dystrybucji i masy ciała (tzw. współczynnik dystrybucji – Δ'). Jeśli współczynnik dystrybucji wskazuje, że dystrybucja jest ograniczona do LBM (mała wartość współczynnika dystrybucji), to dawka nasycająca leku powinna być obliczana na podstawie IBW. Natomiast gdy współczynnik dystrybucji wskazuje, że dystrybucja leku dotyczy LBM i częściowo tkanki tłuszczowej (tzn. Δ' przyjmuje wartość nieznacznie mniejszą od jedności), to dawka nasycająca powinna opierać się na skorygowanej IBW, czyli ABW. W przypadku dystrybucji zachodzącej w równym stopniu w LBM i tkance tłuszczowej (Δ' przyjmuje wartość bardzo bliską jedności) dawki nasycające leku powinny być obliczane z uwzględnieniem TBW. W następnym etapie leczenia obliczona wielkość dawki podtrzymującej powinna uwzględniać wartość klirensu kreatyniny. Gdy jego wartość u osoby otyłej jest zmniejszona, wówczas podtrzymującą dawkę leku oblicza się uwzględniając IBW, a gdy jego wartość koreluje z przyrostem masy ciała (tzn. zwiększa się proporcjonalnie do BW), to za podstawę do obliczeń dawki leku przyjmuje się TBW (tab. 9).

Podsumowując, wydaje się, że wpływ nadmiaru tkanki tłuszczowej w organizmie na kinetykę leków może odgrywać istotną rolę w procesie ustalania schematów dawkowania, szczególnie w przypadku substancji leczniczych o charakterze lipofilnym. Nadmiar tkanki tłuszczowej powoduje zmiany kinetyki leków głównie na etapie dystrybucji i eliminacji (metabolizmu i wydalania). Ustalając dawkę leku u osoby otyłej należy brać pod uwagę jego właściwości fizykochemiczne (hydrofilny?, lipofilny?) oraz szlak przemian metabolicznych (utlenianie, sprzężanie).

Przyjęcie do obliczeń dawki leku niewłaściwego wskaźnika masy ciała może prowadzić do przedawkowania leku i nasilenia jego działań niepożądanych (np. dawki digoksyny ustalone na podstawie TBW) lub nieskuteczności klinicznej w przypadku zbyt małych dawek (np. ustalanie dawki wankomycyny na podstawie IBW). Biorąc pod uwagę złożoność zmian kinetyki leków w otyłości, należy również pamiętać, że osoby z tą samą wartością BMI mogą różnić się między sobą rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej, a przede wszystkim stopniem otyłości.

Piśmiennictwo

- [1] **Orzechowska-Juzwenko K:** Indywidualizacja farmakoterapii. W: Podstawy Farmakologii Klinicznej. Red.: Orzechowska-Juzwenko K, Volumed, Wrocław 1997, 121–135.
- [2] **Szostak WB, Białkowska M, Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L:** Leczenie otyłości u ludzi dorosłych. Medycyna po Dyplomie 2000, Wydanie specjalne, 163–180.
- [3] **Morgan DJ, Bray KM:** Lean Body Mass as a predictor of drug dosage. Clin Pharmacokinet 1994, 26, 292–307.
- [4] **Cheymol G, Poirier JM, Carrupt PA, Testa B, Weissenburger J:** Pharmacokinetics of beta-adrenoreceptor blockers in obese and normal volunteers. Br J Clin Pharmacol 1997, 43, 563–570.
- [5] **Nawaratne S, Brien J, Fabiny R, Zaicberg J, Cosolo W, Nagus P, Morgan DJ:** Relationships among liver and kidney volumes, lean body mass and drug clearance. Br J Clin Pharmacol 1998, 46, 447–452.
- [6] **Finer N:** Otyłość. Medycyna po Dyplomie 2004, 4, 13, 47–55.
- [7] www.zdrowie.med.pl/nadwaga/otylosc_08.html
- [8] **Bauer LA:** Drug dosing in special populations: renal and hepatic disease, dialysis, heart failure, obesity and drug interactions. In: Applied clinical pharmacokinetics. Eds.: McGraw-Hill Companies. Medical Publishing Division USA 2001, 50–90.
- [9] **Bauer LA, Black DJ, Lill JS:** Vancomycin dosing in morbidly obese patients. Eur J Clin Pharmacol 1998, 54, 621–625.
- [10] **Cheymol G, Woestenborghs R, Snoeck E, Ianucci R, Moing JP, Naditch L, Poirier JM:** Pharmacokinetic study and cardiovascular monitoring of nebivolol in normal and obese subjects. Eur J Clin Pharmacol 1997, 51, 493–498.
- [11] **Sanderink GJ, Liboux ALL, Jarivala N, Harding N, Ozoux ML, Shukla U, Monmtay G, Boutouyrie B, Mi-ro A:** The pharmacokinetics and pharmacodynamics of enoxaparin in obese volunteers. Clin Pharmacol Ther 2002, 72, 308–318.
- [12] **Gawrońska-Szklarz B:** Farmakokinetyka leków w otyłości. Probl Ter Monit 1998, 9, 99–106.
- [13] **Cheymol G:** Effects of obesity on pharmacokinetics. Implications for drug therapy. Clin Pharmacokinet 2000, 39, 215–231.
- [14] **Bearden DT, Rodvold K:** Dosage adjustment for antibacterials in obese patients. Clin Pharmacokinet 2000, 38, 425–426.
- [15] **Jonge ME, Mathot RAA, van Dam SM, Beijnen JH, Rodenhuis S:** Extremely high exposures in obese patients receiving high-dose cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin. Cancer Chemother Pharmacol 2002, 50, 251–255.
- [16] **Traynor AM, Nafziger AN, Bertina J:** Aminoglycoside dosing weight correction factors for patients of various body sizes. Antimicrobial agents and chemotherapy 1995, 39, 545–548.

Adres do korespondencji:

Ewa Jaźwińska-Tarnawska
Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej AM we Wrocławiu
ul. Bujwida 44
50-345 Wrocław
tel./fax: +48 71 328 61 70
e-mail: tje1@wp.pl

Conflict of interest: None declared

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.09.2005 r.

Po recenzji: 09.05.2006 r.

Zaakceptowano do druku: 09.05.2006 r.

Received: 16.09.2005

Revised: 09.05.2006

Accepted: 09.05.2006