

Vliv obezity na farmakokinetiku léčiv

Influence of obesity on drug pharmacokinetics

PharmDr. Alena Pilková

Oddělení klin. farmakologie a farmacie, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Abstrakt

Farmakokinetika léčiv může být u obézních pacientů ovlivněna jak změnami distribuce léčiv, tak změnami v eliminačních funkcích. Dávkování léčiv založené na hmotnosti nebo tělesném povrchu pacienta tak nemusí být zejména pro pacienty s vyšším stupněm obezity vyhovující z hlediska bezpečnosti či účinnosti. Dosavadní poznatky však pro většinu léčiv neposkytují dostatečná vodítka k úpravě dávky u této skupiny pacientů. Následující text podává přehled o některých faktorech ovlivňujících změny pohybu léčiv v organismu u obézních a uvádí vybrané příklady léčiv.

Klíčová slova

dávkování léčiv – farmakokinetika – obezita – distribuční objem – úpravy dávek – clearance



Abstract

Pharmacokinetics of drugs in obese patients can be affected by changes in drug distribution and/or changes in elimination functions. Drug dosing based on patient's weight or body surface area may not be satisfactory in terms of safety or efficacy, especially for patients with a higher degree of obesity. However, current knowledge about most drugs does not provide sufficient guidance for dose adjustment in this group of patients. This article provides an overview of several factors influencing changes in pharmacokinetics of drugs in obese and presents available information regarding selected drugs.

Keywords

dosing - pharmacokinetics - obesity - volume of distribution - dose adjustments - clearance

Obezita je definována jako nadbytek tukové tkáně v organismu charakterizovaný množstvím tuku u mužů nad 25 %, u žen nad 30 % celkové tělesné hmotnosti. Podle indexu tělesné hmotnosti (body mass index, BMI) pak klasifikujeme obezitu do tří stupňů - 1. (BMI 30 - 34,9 kg/m²), 2. (BMI 35 - 39,9 kg/m²) a 3. stupeň (BMI ≥ 40 kg/m²).^{1,2}

Farmakokinetika léčiv je u obézních pacientů přirozeně ovlivněna. Mnoho dávkovacích schémat je založeno na dávkách podle váhy, předpokládá „běžné“ tělesné složení a lineární vztah mezi eliminační kapacitou organismu a celkovou tělesnou hmotností, nicméně u pacientů s obezitou 3. stupně je tento předpoklad problematický. To lze ilustrovat např. na příkladu běžných analgetik. Terapeutická dávka *paracetamolu* je 10 – 15 mg/kg³ a při váze pacienta nad 100 kg při omezení max. jednotlivé dávky na 1 g pravděpodobně nemůžeme dosáhnout terapeutického dávkování, přesto však nemůžeme riskovat hepatotoxicitu při dalším zvyšování dávek. Obdobně bude limitováno navyšování dávky *ibuprofenu* potenciální gastrotoxicitou. V obou případech tedy lze očekávat nižší efektivitu léčby při toxicitou vynuceném snížení dávek na kg tělesné hmotnosti.⁴⁻⁶ Farmakokinetické studie, které by bezpečně určily způsob úpravy dávek u obézních, jsou však pro většinu léčiv nedostatečné.

Deskriptory tělesné hmotnosti

Pro popis vhodného dávkování léčiv používáme u obézních pacientů různé dávkovací hmotnosti: TBW (total body weight, celková tělesná hmotnost) nebo ABW (adjusted body weight, upravená tělesná hmotnost pro léčiva, která se omezeně distribuují do tukové tkáně), v literatuře se setkáme také s pojmem IBW (ideal body weight, ideální tělesná hmotnost) (**viz tab. 1**). Využití IBW je z pohledu úpravy dávek u obézních většinou nevhodné, protože by dva pacienti o stejné výšce vždy dostali stejnou dávku léčiva,² slouží však k odvození ABW, která je charakterizována jako IBW a 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 váha (lean body weight, LBW), která zahrnuje extracelulární tekutinu, kostní a svalovou tkáň a vitální orgány. Publikované studie o vlivu obezity na změny farmakokinetiky léčiv využívají též samotný BMI, v onkologii se při stanovení dávky chemoterapie nejčastěji využívá BSA (body surface area, tělesný povrch).

Tab.1: Vybrané deskriptory tělesného složení využívané k dávkování léčiv (podle [2,7])

zkratka	popis	výpočet
TBW	celková tělesná hmotnost	
IBW	ideální tělesná hmotnost (Devine)	muži: IBW (kg) = 49,4 + 0,89 x (výška v cm – 152,4)
		ženy: IBW (kg) = 45,4 + 0,89 x (výška v cm – 152,4)
ABW	upravená tělesná hmotnost	ABW (kg) = IBW + C x (TBW – IBW)
LBW	tukuprostá váha	muži: LBW (kg) = 9270 x TBW/6680 + 216 x BMI
		ženy: LBW (kg) = 9270 x TBW/8780 + 244 x BMI
BMI	index tělesné hmotnosti	BMI (kg/m ²) = TBW (kg) / (výška v m) ²
BSA	tělesný povrch (Du Bois & Du Bois)	BSA (m ²) = 0.007184 × TBW ^{0.425} x (výška v cm) ^{0.725}

Změny farmakokinetiky na úrovni distribuce

Distribuční objem léčiva (V_d) je fiktivní objem, ve kterém by bylo třeba léčivo rozpustit, aby bylo dosaženo stejné koncentrace, jako je koncentrace změřená v plazmě. Léčiva s významnou distribucí mimo krevní oběh mají větší V_d , jeho hodnota však neposkytuje přesnou informaci o skutečných místech, kde se léčivo koncentruje. Tento nedostatek komplikuje odhad správného dávkování u obézních pacientů. Prostupnost léčiv různými tkáněmi se může dle vlastností léčiva lišit, a rozdílné plazmatické koncentrace léčiva se nemusí promítnout do rozdílu ve tkáňové koncentraci.^{2,8} Přestože s nárůstem tělesné hmotnosti stoupá jak množství tuku, tak tukuprosté tkáně, je tento vzestup pro tukovou tkáň výraznější a obézní jedinci mají tedy relativně vyšší množství tuku. Při nárůstu hmotnosti však do určité míry stoupá rovněž velikost hydrofilního kompartmentu.^{10,11} V praxi se zdá, že pro středně až významně lipofilní léčiva je vhodným parametrem pro odhad V_d deskriptor zahrnující tukovou tkáň (TBW, ABW, BMI).²

Distribuce je též ovlivněna krevním průtokem tkáněmi a vazbou na plazmatické bílkoviny. Perfuze tkání může být u obézních jedinců snížena a krevní průtok je ovlivněn také kardiovaskulárními změnami.² Při pomalejším průtoku krve tkání lze očekávat delší dobu do dosažení rovnováhy koncentrací léčiva mezi krví a tkání, to může vést k problémům např. při interpretaci plazmatických hladin léčiv. Obezita pravděpodobně nemá vliv na vazbu léčiv na albumin, data ohledně vazby na α_1 kyselé glykoproteiny jsou nejednoznačná.^{1,2,12}

Dále lze předpokládat, že množství tukové a netukové tkáně může být u různých obézních pacientů výrazně rozdílné.¹³ V případě, že pacient je plně soběstačný a schopen delší chůze, lze předpokládat velkou hmotu svalové tkáně, u pacienta dlouhodobě upoutaného na lůžko se naopak můžeme setkat s tzv. sarkopenickou obezitou. To může být příčinou vyšší variability plazmatických hladin např. u *digoxinu*, který se váže extenzivně právě na svalovou tkáň a jeho V_d koreluje lépe s IBW či LBW, než s TBW.^{14,15}

Změny V_d u obézních jsou důležité především pro stanovení nasycovací dávky, což bude mít největší význam u léčiv podávaných v akutní situaci. Z TBW odvozujeme např. úvodní dávku *vankomycinu* (s doporučením zvážit zastropování na max. 2,5 g),⁷ zatímco pro aminoglykosidová antibiotika *amikacin* a *gentamicin* využíváme $ABW_{0,4}$.¹ Příkladem léčiva, jehož dávku je vhodné odvodit z IBW, je *teofylin*, u nějž nedochází k distribuci do tukové tkáně.^{1,3}

Ve farmakokinetických studiích pacientů s $BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ užívajících nová perorální antikoagulantia (NOAC) byla pozorována negativní korelace $c_{\max}$ a plochy pod křivkou (AUC) *apixabanu* s TBW a BMI, a negativní korelace TBW s plazmatickou koncentrací *dabigatranu*. AUC a $c_{\max}$ *rivaroxabanu* se dle dostupných studií významně nemění u pacientů s hmotností nad 120 kg. Dosavadní zkušenosti sice nenavštědčují tomu, že léčba NOAC u obézních je spojena s horšími výsledky, přesto je v současné době zejména ve skupině pacientů s $BMI > 40 \text{ kg/m}^2$ doporučeno upřednostnit warfarin, a při volbě NOAC sledovat plazmatickou hladinu léčiva.^{16,17}

Dávkování *nízkomolekulárních heparinů* (LMWH) a *fondaparinuxu* v terapeutických indikacích je založeno na TBW, v případě *nadroparinu* a *fondaparinuxu* se zastropováním dávky u pacientů nad 100 kg. Není však bezpečně potvrzeno, že při zastropování dávky nedochází u těchto pacientů ke snížení efektivity léčby a 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. U *enoxaparinu* byla prokázána efektivita i bezpečnost při zvýšené profylaktické dávce 2 x denně 40 mg pro pacienty s $BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ podstupující bariatrický výkon. Pro ostatní LMWH není dostatek informací, ke zvážení je upřednostnění *enoxaparinu* ve výše uvedeném dávkování, případně empirické navýšení dávky LMWH o 25 – 30 %.^{16,18}

Změny farmakokinetiky na úrovni eliminace

Clearance 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 schopností orgánu eliminovat léčivo. Clearance většiny léčiv je zprostředkována játry a ledvinami. Tuková tkáň samotná se na metabolismu ani exkreci léčiv většinou nepodílí,⁹ ale obezita je spojována s nealkoholickou steatózou jater (NAFLD) a nealkoholickou steatohepatitidou (NASH). Tuková infiltrace může přispět k ovlivnění metabolismu léčiv¹⁰ a rovněž může snížit průtok krve játry.² Na druhou stranu díky zvýšenému objemu krve a zvýšenému srdečnímu výdeji se nemusí tento efekt projevit¹⁰ a předpokládá se také, že játra tvoří relativně konstantní podíl tukuprosté váhy.¹⁹ V časných fázích obezity se

tak uplatní spíše vzestup obejmu krve a srdečního výdeje s udržením nebo zvýšením clearance, zatímco v pozdějších fázích se projeví efekt NAFLD/NASH a clearance se sníží.¹⁶ Hodnocení dopadu těchto změn v konkrétní klinické situaci je obtížné, protože výsledky běžně dostupných biochemických vyšetření nekorelují se schopností jater metabolizovat léčiva.¹ Léčiva mohou být navíc enzymaticky nejen eliminována, ale rovněž aktivována, případně vznikají metabolity zodpovědné za vedlejší účinky léčiv. Obezita ≥ 2 . stupně, obzvláště u pacientů s genotypem pomalého či středně rychlého metabolizátora CYP2C19, tak může být spojena např. s nižší tvorbou aktivních metabolitů *klopidogrelu*, v současné době však není k dispozici dostatek dat prokazujících nutnost změny dávkování P2Y₁₂ inhibitorů u obézních.¹⁶

V časných stádiích obezity dochází ke zvětšení ledvin, zvýšení renálního průtoku a ke glomerulární hyperfiltraci podobně jako v časných stádiích diabetické nefropatie. Při delším trvání obezity se může rozvinout naopak chronická renální insuficience.¹⁶ Rovnice k 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,¹⁶ ale jako racionální se jeví ve výpočtu využít LBW, nebo ABW, protože produkce kreatininu je odrazem funkce svalové hmoty, která je hlavní komponentou tukuprosté váhy.¹⁹ Výpočet dle CG s využitím ABW_{0,4} nebo výpočet eGFR dle CKD-EPI normalizovaný na BSA pak přinášejí srovnatelné výsledky.¹¹ O procesech tubulární sekrece a reabsorpce je k dispozici velmi málo údajů, uvádí se např. snížená tubulární reabsorpce *lithia* vedoucí ke vzestupu CL u obézních při srovnatelných hodnotách clcr ve srovnání s neobézními.¹⁰

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 docházet ke změnám $T_{1/2}$ na podkladě změn obou těchto parametrů, nelze ze samotné změny $T_{1/2}$ jednoduše odvodit změny eliminačních funkcí.² Praktické využití $T_{1/2}$ spočívá v posouzení doby do dosažení ustáleného stavu a doby do vyloučení léčiva při přerušení jeho podávání. Prodloužení $T_{1/2}$ se může projevit např. prodloužením doby rozvoje plného efektu léčiva a rovněž doby, po kterou se mohou objevit nebo odeznít nežádoucí účinky. Příkladem mohou být *alprazolam* a *diazepam*, u nichž byl pro obézní pacienty popsán výrazně větší Vd a nezměněná CL. Důsledkem je prodloužení eliminačního poločasu až na dvojnásobek.^{12,20} Při jednorázovém podání bude tedy nutné k dosažení stejného efektu podání větší dávky a účinek léčiva bude odeznívat delší dobu.

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, glykémie, lipidogram, koagulační parametry atd.), v případech léčiv s úzkým terapeutickým indexem je však vždy vhodné využít možnosti měření plazmatických hladin a terapeutického monitorování léčiv.

Seznam zkratk

ABW upravená tělesná hmotnost

ATB antibiotika

AUC plocha pod křivkou

BMI body mass index

BSA tělesný povrch

CG Cockroft a Gault

CKD-EPI Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CL clearance

clcr clearance kreatininu

C_{max} maximální koncentrace

eGFR odhadovaná glomerulární filtrace

IBW ideální tělesná hmotnost

LBW tukuprostá tělesná hmotnost

LMWH nízkomolekulární hepariny

NAFLD nealkoholická steatóza jater

NASH nealkoholická steatohepatitida

NOAC nová perorální antikoagulancia

TBW celková tělesná hmotnost

T_{1/2} eliminační poločas

Vd distribuční objem

Literatura

1. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet*, 39(3), 215-231 (2000).
2. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet*, 49(2), 71-87 (2010).
3. Platná SPC uváděných přípravků. Dostupné z www.sukl.cz
4. Abernethy DR, Greenblatt DJ. Ibuprofen disposition in obese individuals. *Arthritis Rheum*, 28(10), 1117-1121 (1985).
5. Hakim M, Anderson BJ, Walia H et al. Acetaminophen pharmacokinetics in severely obese adolescents and young adults. *Paediatr Anaesth*, 29(1), 20-26 (2019).
6. van Rongen A, Väitalo PAJ, Peeters MYM et al. Morbidly Obese Patients Exhibit Increased CYP2E1-Mediated Oxidation of Acetaminophen. *Clinical Pharmacokinetics*, 55(7), 833-847 (2016).
7. Meng L, Mui E, Holubar MK, Deresinski SC. Comprehensive Guidance for Antibiotic Dosing in Obese Adults. *Pharmacotherapy*, 37(11), 1415-1431 (2017).
8. Hollenstein UM, Brunner M, Schmid R, Müller M. Soft tissue concentrations of ciprofloxacin in obese and lean subjects following weight-adjusted dosing. *Int J Obesity*, 25(3), 354-358 (2001).
9. Bickel MH. Factors affecting the storage of drugs and other xenobiotics in adipose tissue. In: *Advances in Drug Research*. Testa B, Meyer UA (Eds.) (1994) 55-86.
10. Brill MJ, Diepstraten J, van Rongen A, van Kralingen S, van den Anker JN, Knibbe CA. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clin Pharmacokinet*, 51(5), 277-304 (2012).
11. Pilková A, Hartinger JM. Změny farmakokinetiky léčiv u obézních pacientů. *Vnitř Lék* 2020; 66(8): 465-471
12. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Divoll M, Smith RB, Shader RI. The Influence of Obesity on the Pharmacokinetics of Oral Alprazolam and Triazolam. *Clin Pharmacokinet*, 9(2), 177-183 (1984).

13. Bernstein RS, Thornton JC, Yang MU et al. Prediction of the resting metabolic rate in obese patients. *Am J Clin Nutr*, 37(4), 595-602 (1983).
14. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Smith TW. Digoxin disposition in obesity: clinical pharmacokinetic investigation. *Am Heart J*, 102(4), 740-744 (1981).
15. Lee LS, Chan LN. Evaluation of a sex-based difference in the pharmacokinetics of digoxin. *Pharmacotherapy*, 26(1), 44-50 (2006).
16. 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*, 39(19), 1672-1686f (2018).
17. Kido K, Lee JC, Hellwig T, Gulseth MP. Use of Direct Oral Anticoagulants in Morbidly Obese Patients. *Pharmacotherapy*, 40(1), 72-83 (2020).
18. Vandiver JW, Ritz LI, Lalama JT. Chemical prophylaxis to prevent venous thromboembolism in morbid obesity: literature review and dosing recommendations. *J Thromb Thrombolysis*, 41(3), 475-481 (2016).
19. Morgan DJ, Bray KM. Lean body mass as a predictor of drug dosage. Implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet*, 26(4), 292-307 (1994).
20. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Divoll M, Shader RI. Prolonged accumulation of diazepam in obesity. *J Clin Pharmacol*, 23(8-9), 369-376 (1983).