

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Wpłynęło: 02.08.2008 • Poprawiono: 04.08.2008 • Zaakceptowano: 04.08.2008

Zmiany farmakokinetyki leków u otyłych pacjentów

Pharmacokinetic changes of drugs used in obese patients

Edyta Szalek, Edmund Grześkowiak, Agnieszka Kamińska

Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu



Streszczenie

Otyłość jest związana z licznymi fizjologicznymi zmianami, które mogą wpływać na farmakokinetykę leków. Zmiany te dotyczą: składu ciała, miejscowego przepływu krwi, wiązania leków z białkami krwi, metabolizmu wątrobowego oraz wydalania nerkowego. Badania farmakokinetyki leków u ludzi otyłych są nadal nieliczne. Proporcjonalne zwiększanie dawki każdego leku ze wzrostem masy ciała pacjenta, by osiągnąć stężenie terapeutyczne, nie zawsze jest zasadne. Ustalenie prawidłowej dawki inicjującej oraz podtrzymującej powinno uwzględniać: właściwości fizykochemiczne leku, objętość dystrybucji, współczynnik dystrybucji, szlak metaboliczny, biologiczny okres półtrwania, klirens kreatyniny. Ze względu na duże różnice w farmakokinetyce leków, nawet o podobnych właściwościach, konieczne są dalsze badania ułatwiające modyfikację schematu dawkowania u osób otyłych, szczególnie leków o wąskim współczynniku terapeutycznym. *Anestezjologia i Ratownictwo 2008; 2: 314-319.*

Słowa kluczowe: otyłość, farmakokinetyka, wskaźnik masy ciała

Summary

Obesity is associated with physiologic changes that can alter the pharmacokinetic parameters of many drugs. The changes include: body constitution, regional blood flow, the affinity of the drug for plasma proteins, drug hepatic metabolism, renal function. There are limited data regarding the pharmacokinetics of drugs in obese patients. The available information often suggests that dosage may need to be increased in obese patients in order to obtain similar serum and tissue drug concentrations as in non-obese patients. However, many lipophilic drugs have unaltered pharmacokinetics. Adjustment of the initial and maintenance dose depends on drug lipophilicity, volume of distribution (V_d), V_d corrected by kilogram of body weight, metabolism, elimination half-life, renal clearance. Additional pharmacokinetic studies of drugs (especially with a small therapeutic index) are required in this special patient population. *Anestezjologia i Ratownictwo 2008; 2: 314-319.*

Keywords: obesity, pharmacokinetics, body mass index

Otyłość definiuje się jako nadmiar tkanki tłuszczowej w stosunku do masy ciała lub przy użyciu wskaźnika masy ciała (*Body Mass Index* – BMI), który przekracza 30 kg/m². Za stan korzystny dla zdrowia przyjmuje się masę ciała w granicach BMI 19-25 kg/m². Niepokojący jest fakt występowania w Polsce otyłości u ok. 20% dorosłej populacji oraz wielu negatywnych klinicznie konsekwencji jej występowania. W grupie osób otyłych częściej obserwuje się cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, udar mózgu, niektóre nowotwory i choroby zwyrodnieniowe układu kostno-stawowego. Leki stosowane w celu obniżenia masy ciała nie są pozbawione poważnych działań niepożądanych, dlatego stosowanie ich nie jest aż tak powszechne. Obecnie najczęściej stosowane leki w terapii otyłości to sibutramina oraz orlistat. Oba leki wykazują odmienny mechanizm działania. Sibutramina, działając ośrodkowo, obniża poczucie łaknienia i zwiększa termogenezę. Orlistat, będąc inhibitorem lipazy, hamuje wchłanianie ok. 30% dostarczanych tłuszczów [1,2]. Inne leki, które przyczyniają się do obniżenia masy ciała to m.in.: fluoksetyna, sertralina, fentermina, bupropion, zonisamid, topiramate [1]. Leczenie uzupełniające w otyłości obejmuje dodatkowo preparaty, które zawierają m.in. błonnik, bromelinę (enzym naturalnie występujący w owocu ananasa), chitosan, sprzężony kwas linolowy (C.L.A.), chrom, fasilaminę (wyciąg z fasoli zwyczajnej), hydroksymetyloasmałan (analog L-karnityny), kwas hydroksycytrynowy, pektyny i inne [3,4].

Klasyfikacja otyłości (wg WHO) [5] w oparciu o BMI uwzględnia następujący podział:

- otyłość umiarkowana (klasa I): 30,0 – 34,9 kg/m²,
- otyłość poważna (klasa II): 35,0 – 39,9 kg/m²,
- otyłość śmiertelna (klasa III): BMI ≥ 40.

Nadwagę charakteryzuje BMI: 25,0 – 29,9 kg/m².

Ze względu na wzrost populacji osób otyłych prawdziwym wyzwaniem okazuje się ustalenie schematu dawkowania dla poszczególnych leków. Odmienny skład ciała osób otyłych oraz różne właściwości fizykochemiczne leków uniemożliwiają stworzenie uniwersalnych reguł pozwalających określić dawkę dla każdego pacjenta. Wpływ otyłości na farmakokinetykę wielu leków został potwierdzony w nielicznych badaniach klinicznych, którymi należy się sugerować zarówno przy doborze dawki inicjującej, jak i podtrzymującej danego leku.

Propozycje obliczania dawek leków u osób otyłych są bardzo liczne i ciągle ulegają modyfikacjom. W celu skorygowania schematu dawkowania leku uwzględnia się obecnie nie tylko przyrost masy ciała pacjenta, ale również właściwości fizykochemiczne leku i szlak jego przemian metabolicznych, które determinują jego farmakokinetykę.

Dobór niewłaściwego wskaźnika masy ciała do obliczenia dawki leku może przyczynić się do:

- uzyskania stężeń toksycznych odpowiedzialnych za działania niepożądane,
- uzyskania stężeń subterapeutycznych odpowiedzialnych za brak skuteczności klinicznej.

Najistotniejsze wskaźniki masy ciała, zależne od płci i wieku, przedstawiono w tabeli 1.

Oprócz wyżej wymienionych wskaźników masy ciała, kryteria rozpoznania nadwagi i otyłości obejmują także:

- **WHR** (ang. *waist to hip ratio*) – stosunek talii do bioder (iloraz obwodu talii, mierzonego na wysokości pępka i obwodu bioder, mierzonego na wysokości kolców biodrowych). Wskaźnik

Tabela 1. Podstawowe wskaźniki masy ciała [6]

wskaźnik	nazwa	wzór	
		kobiety	mężczyźni
IBW	<i>Ideal Body Weight</i> – idealna/należna masa ciała	IBW = 45,5 kg + 0,9 kg na każdy cm powyżej 152,4 cm wzrostu	IBW = 50,0 kg + 0,9 kg na każdy cm powyżej 152,4 cm wzrostu
TBW	<i>Total Body Weight</i> – całkowita/rzeczywista masa ciała	Otyłość stwierdza się, gdy całkowita masa ciała (TBW) wynosi powyżej 120% należnej masy ciała (IBW)	
LBW	<i>Lean Body Mass</i> – beztłuszczowa masa ciała	$LBM = 1,07 \cdot TBW \text{ (kg)} - 148 \cdot [TBW/wzrost \text{ (cm)}]^2$	$LBM = 1,10 \cdot TBW \text{ (kg)} - 120 \cdot [TBW/wzrost \text{ (cm)}]^2$
ABW	<i>Adjusted Body Weight</i> – skorygowana masa ciała	$ABW = IBW + [C \cdot (TBW - IBW)]$ C – współczynnik korygujący (0,2 – 0,4)	
BMI	<i>Body Mass Index</i> – wskaźnik masy ciała	$BMI = \text{masa ciała (kg)} / \text{wzrost}^2 \text{ (m}^2\text{)}$	

ten pozwala określić typ rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w organizmie. Wartość WHR <0,85 u kobiet i <0,9 u mężczyzn oznacza pośladowudowy typ dystrybucji tkanki tłuszczowej (typ gynoidalny). Wartość WHR >0,85 u kobiet i >0,9 u mężczyzn określa brzuszny typ dystrybucji tkanki tłuszczowej (typ androidalny, wisceralny).

- **OT** – obwód talii. Otyłość brzuszną w populacji europejskiej określa obwód talii > 94 cm dla mężczyzn i >80 cm dla kobiet [7].

Otyłość może wpływać na farmakokinetykę leków głównie w procesach dystrybucji oraz eliminacji. Farmakokinetyka (*pharmacokinetics*) jest nauką o szybkości procesów wchłaniania (*absorption*), dystrybucji (*distribution*), biotransformacji (*metabolism*) i wydalania (*excretion*) leków. Na podstawie zmian stężenia leku i/lub jego metabolitu we krwi, w innych płynach i tkankach organizmu, dokonuje się matematycznych zależności między zastosowaną dawką a stężeniami. Zastosowanie farmakokinetyki klinicznej (*clinical pharmacokinetics*) pozwala przewidzieć nie tylko stężenie leku we krwi u danego pacjenta, ale także skuteczność prowadzonej terapii [8].

Dotychczas nie wykazano wpływu otyłości na proces wchłaniania leków, natomiast parametry farmakokinetyczne charakteryzujące dystrybucję i eliminację ulegają istotnym zmianom.

Dystrybucja leków, objętość dystrybucji V_d , współczynnik dystrybucji Δ'

Objętość dystrybucji V_d to hipotetyczna objętość płynów organizmu, w których lek w stanie stacjonarnym miałby podobne stężenie jak we krwi.

Liczbowa wartość V_d daje informacje o rozmieszczeniu leku w organizmie:

- jeżeli objętość dystrybucji leku wynosi 3–5 L, tzn. że lek pozostaje w łożysku naczyniowym (np. heparyna),
- objętość dystrybucji od 10 do 20 L (15–20% masy ciała) świadczy o przenikaniu leku do przestrzeni pozanaczyniowej i o rozmieszczeniu w płynach pozakomórkowych (np. aminoglikozydy, ampicylina),
- objętość dystrybucji 25–30 L (ok. 34% masy ciała) wskazuje na rozmieszczenie leku w płynie wewnątrzkomórkowym,
- jeśli objętość dystrybucji leku wynosi ok. 40 L (60–70% masy ciała) - lek ulega dystrybucji do wnętrza

komórek i do większości płynów ustrojowych (np. fenytoina, oksazepam, teofilina),

- gdy V_d leku wynosi ok. 100% masy ciała lub więcej, to oznacza silne łączenie się leku z tkankami np. (tłuszczową, kostną) i kumulację w narządach (np. amiodaron, werapamil, digoksyna).

Objętość dystrybucji najprościej wyznacza się ze wzoru:

$$V_d = D_{i.v.}/C_0$$

$D_{i.v.}$ – jednorazowa dawka dożylna

C_0 – stężenie w czasie $t = 0$, obliczone przez ekstrapolację [9,10].

Współczynnik dystrybucji (Δ') – ułamek objętości ciała, do której dociera lek.

$$\Delta' = V_d/m.c. \text{ [L/kg]}$$

m.c. – masa ciała

Współczynnik dystrybucji jest parametrem charakteryzującym dany lek lecz jego wielkość zależy także od stopnia wiązania leku z białkami, lipidami, tkankami, enzymami, receptorem [9]. Mała wartość Δ' wskazuje na ograniczoną dystrybucję leku do LBM. Wartość Δ' nieznacznie mniejsza od 1 oznacza, że dystrybucja leku dotyczy LBM i częściowo tkanki tłuszczowej. Leki ulegające rozmieszczeniu w równym stopniu w LBM i tkance tłuszczowej charakteryzują się wartością Δ' bliską 1 [6].

Czynniki, które istotnie mogą wpływać na wzrost objętości dystrybucji leków u osób otyłych to:

- wzrost masy tkanki tłuszczowej, na którą składa się tłuszcz strukturalny (znajdujący się w organach i tkankach, głównie w tkance nerwowej, płucach, wątrobie, mózgu i gruczołach dokrewnych) oraz tłuszcz zapasowy (występujący głównie w tkankach tłuszczowych podskórnych),
- wzrost wielkości organów wewnętrznych,
- wzrost masy organów wewnętrznych,
- wzrost objętości krwi krążącej,
- wzrost objętości płynu międzykomórkowego,
- wzrost beztłuszczowej masy ciała (LBM), na którą składają się kości, mięśnie, woda, tkanka łączna,
- zmiana stopnia wiązania leku z receptorami w tkankach i narządach [6,7].

Najbardziej widoczne zmiany w dystrybucji leków występują u osób chorobliwie otyłych. Wzrost tkanki tłuszczowej u osób z nadwagą lub otyłością wpływa zazwyczaj na zwiększenie objętości dystrybucji (V_d) leków lipofilnych. Nie jest to jednak regułą. Wyjątkami są np. lipofilne cyklosporyny, remifentanyl [11,12]. Lipofilne β -adrenolityki (np. propranolol) ze względu

Tabela 2. Parametry farmakokinetyczne charakteryzujące proces dystrybucji wybranych β -adrenolityków u osób nieotyłych i otyłych wg *Cheymol G.* [11,12,15].

lek	charakter	Vd [L]		Δ' [L/kg]	
		nieotyli	otyli	nieotyli	otyli
propranolol	lipofilny	180,0	226,8	3,1	2,4
sotalol	hydrofilny	70,8	81,0	1,1	0,9
bisoprolol	umiarkowanie lipofilny	146,0	173,0	2,9	1,9

Tabela 3. Parametry farmakokinetyczne charakteryzujące proces dystrybucji wybranych glikokortykosteroidów u osób nieotyłych i otyłych wg *Cheymol G.* [11,12,15].

lek	Vd [L]		Δ' [L/kg]	
	nieotyli	otyli	nieotyli	otyli
prednizolon	36,7	44,1	0,5	0,3
metylprednizolon	122,0	104,0	1,5	0,9

Tabela 4. Parametry farmakokinetyczne charakteryzujące proces dystrybucji wybranych leków u osób nieotyłych i otyłych wg *Cheymol G.* [11,12,15].

lek	Vd [L]		Δ' [L/kg]	
	nieotyli	otyli	nieotyli	otyli
diazepam	90,7	291,9	1,53	2,81
lorazepam	77	131	1,23	1,25
fenytoina	40,2	82,2	0,61	0,68
werapamil	301,0	713,0	-	-

na naczynioskurczowe działanie i redukcję przepływu krwi w tkance również nie wykazują istotnie zwiększonej V_d u osób otyłych [13,14]. Objętość dystrybucji tych leków w przeliczeniu na kg całkowitej masy ciała (TBW) osiąga mniejszą wartość u osób otyłych niż nieotyłych (tabela 2). Świadczy to o ograniczonej penetracji tych leków do kompartmentu lipofilnego. Kolejnym wyjątkiem są glikokortykosteroidy, które wykazują znaczną lipofilność, ale ograniczoną penetrację do tkanki tłuszczowej, co również nie zmienia istotnie ich objętości dystrybucji u osób otyłych (tabela 3).

Potwierdzeniem tej reguły są natomiast benzodiazepiny, werapamil, leki przeciwpadaczkowe, dla których w otyłości obserwuje się znaczący przyrost V_d oraz Δ' (tabela 4).

Przyczyną zmian V_d leków o charakterze polarnym u osób otyłych jest zwiększenie nawet o kilka litrów kompartmentu płynu międzykomórkowego zgromadzonego w tkance tłuszczowej. Zmiany te są szczególnie widoczne w przypadku leków o mniejszej objętości dystrybucji np. antybiotyków aminoglikozydowych:

- gentamycyna: $V_{d \text{ nieotyli}} = 17,0 \text{ L}$ vs. $V_{d \text{ otyli}} = 23,3 \text{ L}$,

- tobramycyna: $V_{d \text{ nieotyli}} = 18,3 \text{ L}$ vs. $V_{d \text{ otyli}} = 29,0 \text{ L}$,
 - amikacyna: $V_{d \text{ nieotyli}} = 18,6 \text{ L}$ vs. $V_{d \text{ otyli}} = 26,8 \text{ L}$ [11,12,15,16].

Proces dystrybucji leku w dużym stopniu zależy również od procesu wiązania z białkami. U osób otyłych obserwuje się wzrost stężenia kwaśnej α_1 -glikoproteiny, a zatem zwiększenie frakcji leku, związanego z tym właśnie białkiem, o charakterze zasadowym (np. lidokaina).

Podsumowując:

- wartość V_d leków hydrofilnych o dużej wartości objętości dystrybucji np. wankomycyna, cymetydyna ($V_{d \text{ vancomycin}} = 46,0 \text{ L}$, $V_{d \text{ cimetidine}} = 84,0 \text{ L}$), pozostaje bez większych zmian u pacjentów z otyłością ($V_{d \text{ vancomycin}} = 52,0 \text{ L}$, $V_{d \text{ cimetidine}} = 82,0 \text{ L}$),
- wielkość dystrybucji dla leków o małej wartości V_d (np. gentamycyna, tobramycyna) może ulec zwiększeniu u osób otyłych,
- leki lipofilne o dużym powinowactwie do tkanki tłuszczowej (np. benzodiazepiny, werapamil, ifosfamid) wykazują istotnie zwiększoną V_d u osób otyłych,
- leki lipofilne nie kumulujące się w tkance tłuszczowej

czowej o dużym powinowactwie do tkanki beztłuszczowej (lipofilne beta-blokery) nie wykazują istotnie zmienionej V_d u osób otyłych.

Eliminacja (metabolizm, wydalanie), biologiczny okres półtrwania $t_{0,5}$, klirens Cl

Ze względu na zmienioną w otyłości aktywność niektórych enzymów uczestniczących w metabolizmie leków, można się spodziewać ich odmiennej skuteczności farmakologicznej.

Czynniki, które istotnie mogą wpływać na zmianę metabolizmu leków u osób otyłych to:

- wzrost aktywności dehydrogenazy urydyno-dwufosfoglukuronowej (sprzęganie z kwasem glukuronowym),
- wzrost aktywności kinazy adenylilosiarczanowej (sprzęganie z kwasem siarkowym),
- wzrost aktywności CYP2E1,
- spadek aktywności CYP3A4.

Zwiększona aktywność izoenzymu CYP2E1 cytochromu P-450 może powodować mniejszą skuteczność farmakologiczną jego substratów, takich jak: sewofluran, enfluran, halotan, paracetamol. Mniejsza intensywność biotransformacji leków metabolizowanych przez CYP3A4 u osób z otyłością może zwiększać ich działanie toksyczne. Częściej u takich osób mogą wystąpić działania niepożądane po benzodiazepinach, statynach, antybiotykach makrolidowych, lekach przeciwwirusowych [6].

Zwiększona filtracja nerkowa u osób otyłych, wyrażona również przez wzrost klirensu kreatyniny, oraz mała różnica w wartości V_d przyczyniają się do przyspieszonej eliminacji leku z ustroju. Brak dostosowania dawki do odpowiedniego wskaźnika masy ciała może zatem skutkować stężeniem subterapeutycznym leku. Do zwiększonego wydalania leków droga nerkową u osób otyłych przyczynia się:

- wzrost masy nerek,
- wzrost liczby nefronów,
- wzrost filtracji kłębkowej
- wzrost klirensu kreatyniny [6,7].

W celu obliczenia prawidłowej wartości klirensu kreatyniny (Cl_{Cr}) u osób otyłych należy uwzględnić wskaźnik skorygowanej masy ciała (ABW).

Cl_{Cr} na podstawie TBW można wyliczyć ze wzoru wg Salazar i Corcoran'a [6]:

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

· wzrost)]

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

Prawidłowe wyliczenie klirensu kreatyniny, przez dobór odpowiedniego wskaźnika masy ciała, determinuje właściwe określenie dawki podtrzymującej. Gdy Cl_{Cr} zwiększa się proporcjonalnie do masy ciała, wówczas do obliczeń dawki podtrzymującej leku można przyjąć TBW, jeśli natomiast Cl_{Cr} zmniejsza się ze wzrostem masy ciała – wówczas IBW.

Biologiczny okres półtrwania $t_{0,5}$ - jest to czas, po którym stężenie leku we krwi zmniejszy się o połowę od stężenia wyjściowego, po zakończeniu faz wchłaniania i dystrybucji. Parametr ten pozwala m.in. na precyzyjne określenie dawkowania oraz tempa eliminacji. Na jego wartość rzutują zarówno dystrybucja leku (objętość dystrybucji) w organizmie, jak i jego eliminacja (klirens leku), stąd:

$$T_{0,5} = 0,693 \cdot V_d / Cl$$

$T_{0,5}$ jest wielkością charakterystyczną dla danego leku, ale zależy również od takich czynników, jak: wiek, stan czynnościowy organizmu, tj. wydolność nerek, układu krążenia i wątroby, interakcje z innymi lekami (hamowanie/indukcja enzymów mikrosomalnych wątroby przez inny ze stosowanych leków), polimorfizm genetyczny, płeć. $T_{0,5}$ określa szybkość ustalania się stanu stacjonarnego, który osiągany jest po upływie ok. pięciu biologicznych okresów półtrwania danego leku [9,10].

$T_{0,5}$ leków o słabej lub umiarkowanej lipofilności często pozostaje bez zmian lub ulega nawet skróceniu u osób otyłych:

- gentamycyna: $t_{0,5 \text{ nieotyli}} = 2,2 \text{ h}$ vs. $t_{0,5 \text{ otyli}} = 2,2 \text{ h}$,
- tobramycyna: $t_{0,5 \text{ nieotyli}} = 2,1 \text{ h}$ vs. $t_{0,5 \text{ otyli}} = 1,9 \text{ h}$,
- amikacyna: $t_{0,5 \text{ nieotyli}} = 2,2 \text{ h}$ vs. $t_{0,5 \text{ otyli}} = 2,0 \text{ h}$,
- lit: $t_{0,5 \text{ nieotyli}} = 25,6 \text{ h}$ vs. $t_{0,5 \text{ otyli}} = 18,7 \text{ h}$,
- wankomycyna: $t_{0,5 \text{ nieotyli}} = 7,2 \text{ h}$ vs. $t_{0,5 \text{ otyli}} = 3,3 \text{ h}$,
- glibenklamid: $t_{0,5 \text{ nieotyli}} = 15,2 \text{ h}$ vs. $t_{0,5 \text{ otyli}} = 10,0 \text{ h}$.

$T_{0,5}$ leków o charakterze silnie lipofilnym z reguły ulega istotnemu wydłużeniu:

- diazepam: $t_{0,5 \text{ nieotyli}} = 40,0 \text{ h}$ vs. $t_{0,5 \text{ otyli}} = 95,0 \text{ h}$,
- fenytoina: $t_{0,5 \text{ nieotyli}} = 12,0 \text{ h}$ vs. $t_{0,5 \text{ otyli}} = 19,9 \text{ h}$,
- werapamil: $t_{0,5 \text{ nieotyli}} = 3,6 \text{ h}$ vs. $t_{0,5 \text{ otyli}} = 10,1 \text{ h}$ [15].

Wydłużenie $t_{0,5}$ leków może zwiększać ich toksyczność (np. ifosfamid), dlatego pojawia się konieczność modyfikacji przedziałów dawkowania. Lipofilność leków nie zawsze jednak oznacza wzrost $t_{0,5}$ u pacjentów z otyłością (np. lorazepam: $t_{0,5 \text{ nieotyli}} = 14,9 \text{ h}$, $t_{0,5 \text{ otyli}} =$

16,5 h; prednizolon: $t_{0,5 \text{ nieotyli}} = 3,5 \text{ h}$, $t_{0,5 \text{ otyli}} = 3,2 \text{ h}$ [15].

Całokształt wielokierunkowych zmian w fizjologii osób otyłych może istotnie wpływać na farmakokinetykę leków. Zwiększanie dawek leków zawsze u osób otyłych może prowadzić do nasilenia działań niepożądanych i toksycznych. W celu stworzenia prawidłowego schematu dawkowania w tej grupie pacjentów należy uwzględnić szereg czynników. Najważniejsze z nich to: właściwości fizykochemiczne leku, objętość dystry-

bucji, współczynnik dystrybucji, szlak metaboliczny leku, klirens kreatyniny, biologiczny okres półtrwania, wskaźnik masy ciała.

Adres do korespondencji:

Edyta Szałek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej

i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań

Piśmiennictwo

1. Ciok J: Farmakologiczne leczenie otyłości. *Lek w Polsce* 2006; 16(12): 19-28.
2. Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet*. 2007 Jan 6; 369(9555): 71-7.
3. Mrozowski T: Leczenie uzupełniające w otyłości. Kompendium preparatów OTC stosowanych w otyłości. *Lek w Polsce* 2006; 16(5): 38-52.
4. Ciok J: Zastosowanie suplementów diety w kontroli masy ciała. *Lek w Polsce* 2007; 17(4): 51-59.
5. www.who.int/en
6. Jaźwińska-Tarnawska E, Kubiak E, Wiela-Hojeńska A: Differences in pharmacokinetics in obesity. Do obese persons require changes in therapeutic schemes? *Adv Clin Exp Med* 2006; 15(4): 669-76.
7. Gromotowicz A, Skrzypkowski P: Otyłość a farmakokinetyka leków. Zagadnienia ogólne. *Lek w Polsce* 2007; 17(6): 59-66.
8. Orzechowska-Juzwenko K: Farmakologia kliniczna. Wrocław: Górnicki Wydawnictwo Medyczne; 2006.
9. Adamska-Dyniewska H: Terapia monitorowana. Łódź: Wydawnictwo TTM; 1994.
10. Herman TW: Farmakokinetyka. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2002.
11. Cheymol G. Clinical pharmacokinetics of drugs in obesity. An update. *Clin Pharmacokinet*. 1993 Aug; 25(2): 103-14.
12. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2000 Sep; 39(3): 215-31.
13. Cheymol G, Poirier JM, Carrupt PA, Testa B, Weissenburger J, Levron JC, Snoeck E. Pharmacokinetics of beta-adrenoceptor blockers in obese and normal volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1997 Jun; 43(6): 563-70.
14. Cheymol G. Comparison of beta-blocking agents pharmacokinetics in obese and non-obese subjects. *Bull Acad Natl Med*. 1990 Oct; 174(7): 959-67.
15. Gromotowicz A, Skrzypkowski P: Otyłość a farmakokinetyka leków. Wpływ otyłości na parametry farmakokinetyczne wybranych leków. *Lek w Polsce* 2007; 17(8): 27-36.
16. Bearden DT, Rodvold KA. Dosage adjustments for antibacterials in obese patients: applying clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 2000 May; 38(5): 415-26.