

## Wpływ otyłości na farmakokinetykę leków *Influence of obesity on the drug pharmacokinetics*

Edyta Szalek, Edmund Grześkowiak, Agnieszka Kamińska

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

### Streszczenie

Otyłość jest obecnie narastającym problemem zdrowotnym. Jest chorobą przewlekłą, która może wymagać leczenia farmakologicznego. Dodatkowo otyłość może wpływać na parametry farmakokinetyczne równocześnie stosowanych leków, szczególnie na ich procesy dystrybucji, metabolizmu i wydalania przez zmianę objętości dystrybucji i klirensu. Ze względu na różnokierunkowy charakter tych zmian konieczne są dalsze badania farmakokinetyczne leków w celu określenia właściwych schematów dawkowania u osób otyłych. (*Farm Współ 2008; 1: 147-151*)

*Słowa kluczowe: otyłość, leczenie farmakologiczne, farmakokinetyka*

### Summary

Obesity is a chronic disease and rapidly growing health problem, which can require drug treatment. Additionally, pathophysiological changes in obese patient can affect drug pharmacokinetics, especially drug distribution and elimination. These changes can alter both the volume of distribution and clearance of many commonly used drugs. Therefore, more pharmacokinetic data are needed to determine appropriate dosing recommendations. (*Farm Współ 2008; 1: 147-151*)

*Keywords: obesity, pharmacological treatment, pharmacokinetics*

Otyłość jest narastającym problemem zdrowotnym, który dotyczy aż ok. 20% populacji w Europie, stąd zainteresowanie farmakoterapią otyłości jest bardzo duże. Obecnie stosowane leki przeciw otyłości można podzielić według mechanizmu działania na leki hamujące łaknienie, leki wpływające na proces trawienia i wchłaniania, leki zwiększające wydatek energetyczny organizmu oraz leki wykazujące inny mechanizm działania.

Leki hamujące łaknienie obwodowo i zwiększające zasycenie wykazują właściwości przede wszystkim pęczniące (zawierają m.in. metylocelulozę). Uczucie wypełnienia żołądka nie u wszystkich jednak pacjentów daje uczucie zasyceń.

Sybutramina jest natomiast lekiem o złożonym mechanizmie działania, hamującym wychwyt zwrotny noradrenaliny i serotoniny. Lek ten przez hamowanie wychwyty zwrotnego serotoniny nasila poposiłkowe

uczucie sytości i zwiększa termogenezę (czyli produkcję energii cieplnej) przez wpływ na noradrenalinę. Sybutramina należy do leków, które wykazują efekt pierwszego przejścia przez wątrobę (pierwszy metabolizm leku przed dotarciem do krążenia ogólnego). Jest lekiem metabolizowanym przy udziale izoenzymu CYP3A4, co niestety niesie ryzyko licznych interakcji z równocześnie stosowanymi lekami, będącymi inhibitorami, induktorami lub substratami tego izoenzymu. Metabolity sybutraminy: M-1 i M-2 wykazują również aktywność farmakologiczną. Optymalna dawka sybutraminy wynosi 10–15 mg/24 h.

Podczas terapii sybutraminą upośledzeniu ulega zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych [1,2].

W leczeniu farmakologicznym otyłości stosuje się również leki wpływające na proces wchłaniania. Orlistat, półsyntetyczna pochodna lipstatyny, jest sil-

nym, specyficznym inhibitorem lipaz żołądkowo-jelitowych, a więc enzymów pozwalających trawić tłuszczy. Leczenie orlistatem powoduje zależne od dawki obniżenie masy ciała u osób otyłych. Orlistat jest lekiem, który wchłania się w minimalnym stopniu. 97% dawki leku jest eliminowane z kałem. Po zastosowaniu dawek leczniczych orlistat rzadko był wykrywany w osoczu. Z istotnych interakcji lek-lek należy wspomnieć o możliwości obniżenia stężenia cyklosporyny przy łącznym stosowaniu z orlistatem i w efekcie do zmniejszenia jej skuteczności immunosupresyjnej. Nie należy również łączyć orlistatu z akarbozą, doustnym lekiem stosowanym w leczeniu cukrzycy typu II. Istnieje również ryzyko redukcji wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E, K) przy jednoczesnej terapii orlistatem. W przypadku stosowania preparatów wielowitaminowych, należy polecić pacjentowi przyjmowanie ich co najmniej 2 godziny po przyjęciu orlistatu lub przed snem [3].

W badaniu z udziałem pacjentów wykazano dodatkowo korzystne działanie orlistatu na normalizację poziomu cukru we krwi oraz obniżenie poziomu cholesterolu frakcji LDL [4,5].

Inne leki, które mogą przyczyniać się do obniżenia masy ciała i wspomagać leczenie otyłości to m.in.: fluoksetyna, sertralina, fentermina, bupropion, zonisamid, topiramid, rimonabant, metformina. Leki z grupy agonistów receptora adrenergicznego beta 3, wywołujące zwiększenie zużycia energii (zwiększające termogenezę), są nadal w fazie badań [2].

Leczenie uzupełniające w otyłości obejmuje dodatkowo preparaty, które zawierają m.in.:

- błonnik,
- bromelinę (enzym naturalnie występujący w owocu ananasa),
- chitosan,
- sprzężony kwas linolowy (CLA),
- chrom,
- fasołaminę (wyciąg z fasoli zwyczajnej),
- hydroksymetylomaślan (analog L-karnityny),
- kwas hydroksycytrynowy,
- pektyny i inne.

Suplementy diety przeznaczone do leczenia lub wspomagania leczenia otyłości bądź nadwagi można podzielić ogólnie na:

- suplementy zwiększające wydatek energetyczny organizmu (np. efedryna),
- suplementy wpływające na metabolizm węglowodanów (np. chrom),

- suplementy zwiększające poczucie sytości (np. błonnik),
- suplementy zwiększające utlenianie lipidów lub zmniejszające syntezę lipidów (np. kwas hydroksycytrynowy, sprzężony kwas linolowy CLA),
- suplementy mające hamować wchłanianie tłuszczów (np. chitosan),
- inne [6, 7].

### Otyłość a farmakokinetyka leków

Otyłość jest jednym z czynników patofizjologicznych, które mogą wpływać na zmiany w farmakokinetyce leków. Nieprzewidywalne zmiany stężenia substancji leczniczej mogą przyczyniać się do nieskuteczności terapii przez osiągnięcie stężeń subterapeutycznych lub nasilenia działań niepożądanych leku przy stężeniach toksycznych. Otyłość jest chorobą przewlekłą, która implikuje szereg zmian w organizmie człowieka, a te mogą rzutować na poszczególne etapy ADME (A – wchłanianie, D – dystrybucja, M – metabolizm, E – wydalanie). Najbardziej widoczny jest wpływ otyłości na procesy dystrybucji i eliminacji leków.

**Dystrybucja** leku jest procesem rozmieszczania wchłoniętej substancji leczniczej w organizmie. Lek po rozmieszczeniu w układzie krwionośnym podlega dalszej dystrybucji do przestrzeni międzykomórkowych i następnie do wnętrza komórek. Penetracja leku do tkanek zależy przede wszystkim od ich stopnia ukrwienia, przepuszczalności błon oraz powinowactwa leku do tkanki (np. glikozydy nasercowe gromadzą się wybiórczo w mięśniu sercowym). Tkanki trudno dostępne dla leku to np. tkanka tłuszczowa, tkanka kostna. Dystrybucja leku w organizmie zależy również od właściwości substancji leczniczej, na które składają się:

- wielkość cząsteczek,
- stopień wiązania z białkami osocza,
- stopień wiązania z białkami tkanek,
- rozpuszczalność,
- właściwości fizykochemiczne.

Podstawowymi parametrami charakteryzującymi proces dystrybucji są objętość dystrybucji ( $V_d$ ) oraz współczynnik dystrybucji ( $\Delta$ ). Objętość dystrybucji prawdziwa to objętość organizmu, do której dociera lek [8].

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 [9].

Osoby otyłe wykazują nadmiar tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała. Substancje lipofilne, np. sufentanyl (syntetyczny opioid o silnym działaniu znieczulającym), łatwiej gromadzą się w tkance tłuszczowej, co może rzutować na ich większą  $V_d$ . Nie jest to jednak sztywną zasadą. Reguły tej nie potwierdzają np. lipofilne cyklosporyny. Również lipofilne  $\beta$ -adrenolityki (np. propranolol) na skutek naczynioskurczowego działania (zmniejszenie przepływu krwi w tkance) wykazują ograniczoną dystrybucję [10,11]. Przewidywania teoretyczne farmakokinetyki leków na podstawie ich właściwości fizyko-chemicznych mogą być zatem błędne. Badania przeprowadzone u ochotników lub pacjentów pozwalają jednoznacznie określić np. konieczność modyfikowania dawki leku u osób z nadwagą, otyłością czy niedowagą. Dystrybucja leków o słabym i umiarkowanym charakterze lipofilnym nie zmienia się istotnie w otyłości. Leki wysoce lipofilne o wykazanej znacznej dystrybucji w tkance tłuszczowej (np. benzodiazepiny) powinny być podawane w dawce inicjującej ustalonej na podstawie całkowitej masy ciała. Dawkowanie w otyłości leków o małym powinowactwie do tkanki tłuszczowej (np. salicylany) powinno być ustalane na podstawie idealnej masy ciała\* [9, 12].

Przyczyną zmian  $V_d$  leków o charakterze polarnym u osób otyłych jest zwiększenie nawet o kilka litrów kompartmentu płynu międzykomórkowego zgromadzonego w tkance tłuszczowej [9]. 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.  $V_{d \text{ otyli}} = 23,3 \text{ L}$ ,
- amikacyna:  $V_{d \text{ nieotyli}} = 18,6 \text{ L}$  vs.  $V_{d \text{ otyli}} = 26,8 \text{ L}$  [12].

Proces dystrybucji leku w dużym stopniu zależy

również od procesu wiązania z białkami. U osób otyłych obserwuje się wzrost stężenia kwaśnej  $\alpha_1$ -glikoproteiny. Można zatem spodziewać się zwiększenia frakcji leku, wiążącego się z tym białkiem, która pozbawiona jest aktywności farmakologicznej [9]. Przykładem leku wiążącego się w znacznym stopniu z kwaśną  $\alpha_1$ -glikoproteiną jest 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 niekumulujące się w tkance tłuszczowej o dużym powinowactwie do tkanki beztłuszczowej (lipofilne beta-blokery) nie wykazują istotnie zmienionej  $V_d$  u osób otyłych.

#### Eliminacja (metabolizm i wydalanie) leków

Metabolizm leku to wszystkie przemiany biochemiczne leku w żywym organizmie. Procesy biotransformacji leku można podzielić na reakcje pierwszej fazy (reakcje utleniania, redukcji, hydrolizy), które prowadzą do unieczynnienia lub aktywacji leku i reakcje drugiej fazy (reakcje sprzęgania np. z kwasem glukuronowym, siarkowym, glutaminowym, reakcje acetylacji, alkilacji), które prowadzą do powstania związku nieaktywnego farmakologicznie przygotowanego do wydalania z organizmu [8].

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 [9,13].

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.

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.

Parametrem dobrze charakteryzującym szybkość eliminacji leku z ustroju jest 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.

$T_{0,5}$  leków o słabej lub umiarkowanej lipofilności często pozostaje bez zmian lub ulega nawet skróceniu u osób otyłych (Tabela 1).

$T_{0,5}$  leków o charakterze silnie lipofilnym z reguły ulega istotnemu wydłużeniu (Tabela 2).

Wydłużenie  $t_{0,5}$  niektórych leków w otyłości może zwiększać ich toksyczność (np. ifosfamid), dlatego pojawia się konieczność modyfikacji ich przedziałów dawkowania w grupie pacjentów z przyrostem masy ciała. Lipofilność leków nie zawsze jednak oznacza istotny wzrost  $t_{0,5}$  u pacjentów otyłych (np. lorazepam:  $t_{0,5 \text{ nieotyli}} = 14,9 \text{ h}$ ,  $t_{0,5 \text{ otyli}} = 16,5 \text{ h}$ ; prednizolon:  $t_{0,5 \text{ nieotyli}} = 3,5 \text{ h}$ ,  $t_{0,5 \text{ otyli}} = 3,2 \text{ h}$ ).

Wielokierunkowe zmiany w organizmie osoby otyłej utrudniają uproszczenie interpretacji losów leków w ustroju i stworzenie prostych reguł pozwalających przewidywać np. stężenie leku. W ustalaniu dawki leku u osoby otyłej warto sugerować się wynikami

Tabela 1. Biologiczny okres półtrwania wybranych leków o słabej lub umiarkowanej lipofilności u osób otyłych i nieotyłych [14]

Lek	$t_{0,5 \text{ nieotyli}}$ [h]	$t_{0,5 \text{ otyli}}$ [h]
gentamycyna	2,2	2,2
tobramycyna	2,1	1,9
amikacyna	2,2	2,0
lit	25,6	18,7
wankomycyna	7,2	3,3
glibenklamid	15,2	10,0

Tabela 2. Biologiczny okres półtrwania wybranych leków o znacznej lipofilności u osób otyłych i nieotyłych [15]

Lek	$t_{0,5 \text{ nieotyli}}$ [h]	$t_{0,5 \text{ otyli}}$ [h]
diazepam	40,0	95,0
fenytoina	12,0	19,9
werapamil	3,6	10,1

badan farmakokinetycznych, które zostały przeprowadzone w grupie osób z przyrostem masy ciała. Nie zawsze bowiem uwzględnianie rzeczywistej masy ciała pacjenta w ustalaniu dawki leku ma sens.

idealna (należna) masa ciała – IBW *Ideal Body Weight*

$IBW_{\text{kobiety}} = 45,5 \text{ kg} + 0,9 \text{ kg na każdy cm powyżej } 152,4$

$IBW_{\text{mężczyźni}} = 50,0 \text{ kg} + 0,9 \text{ kg na każdy cm powyżej } 152,4$

Inne wskaźniki masy ciała:

- beztłuszczowa masa ciała – LBW *Lean Body Mass*  
 $LBM_{\text{kobiety}} = 1,07 \cdot TBW \text{ (kg)} - 148 \cdot [TBW/\text{wzrost (cm)}]^2$   
 $LBM_{\text{mężczyźni}} = 1,10 \cdot TBW \text{ (kg)} - 120 \cdot [TBW/\text{wzrost (cm)}]^2$

- skorygowana masa ciała - ABW *Adjusted Body Weight*  
 $ABW = IBW + [C \cdot (TBW - IBW)]$   
 C – współczynnik korygujący (0,2 – 0,4)
- wskaźnik masy ciała – BMI *Body Mass Index*  
 $BMI = \text{masa ciała (kg)}/\text{wzrost}^2 \text{ (m}^2\text{)}$
- całkowita/rzeczywista masa ciała - TBW *Total Body Weight* [9].

Adres do korespondencji:

Edyta Szałek

Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej  
i Biofarmacji, UM w Poznaniu

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

Tel. +48 22 627 39 86; E-mail: czechow73@wp.pl

## Piśmiennictwo

1. <http://www.abbott.pl/pdf2/MERIDIA%2010%20Uaktualizacja%20%2010.07.2006.pdf>
2. Surowiec S, Jankowski P. Farmakologiczne leczenie otyłości u dorosłych. *Pol Przegl Kardiol* 2007; 9(3): 221-5.
3. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Xenical/H-154-PI-pl.pdf>
4. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, Lucas CP, Boldrin MN, Rissanen A, Wilding JP, Sjöström L. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med* 2000 May 8; 160(9): 1321-6.
5. Miles JM, Leiter L, Hollander P, Wadden T, Anderson JW, Doyle M, Foreyt J, Aronne L, Klein S. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabetes Care* 2002 Jul; 25(7): 1123-8.
6. Mrozowski T. Leczenie uzupełniające w otyłości. *Kompendium preparatów OTC stosowanych w otyłości. Lek w Polsce* 2006; 16(5): 38-52.
7. Ciok J. Zastosowanie suplementów diety w kontroli masy ciała. *Lek w Polsce* 2007; 17(4): 51-9.
8. Orzechowska-Juzwenko K. *Farmakologia kliniczna*. Wrocław: Górnicki Wydawnictwo Medyczne; Wrocław.
9. 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.
10. 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.
11. Cheymol G. Comparison of beta-blocking agents pharmacokinetics in obese and non-obese subjects. *Bull Acad Natl Med* 1990 Oct; 174(7): 959-67.
12. Gromotowicz A, Skrzyppkowski P. Otyłość a farmakokinetyka leków. Wpływ otyłości na parametry farmakokinetyczne wybranych leków. *Lek w Polsce* 2007; 17(8): 27-36.
13. Kotlyar M, Carson SW. Effects of obesity on the cytochrome P450 enzyme system. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999 Jan; 37(1): 8-19.
14. Cheymol G. Clinical pharmacokinetics of drugs in obesity. An update. *Clin Pharmacokinet* 1993 Aug; 25(2): 103-14.
15. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet* 2000 Sep; 39(3): 215-31.