

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Wpłynęło: 30.12.2007 • Poprawiono: 12.01.2008 • Zaakceptowano: 15.01.2008

Farmakologia kliniczna anestetyków w otyłości *Clinical pharmacology of anesthetics in obesity*

Tomasz Torliński, Piotr K. Janicki

Department of Anesthesiology, Penn State College of Medicine, Hershey Medical Center,
Hershey, Pennsylvania, USA



Streszczenie

Częstość występowania otyłości wśród pacjentów uległa dramatycznemu zwiększeniu zarówno w Europie, jak i Stanach Zjednoczonych. Otyłość wpływa na farmakokinetykę wielu środków stosowanych w anestezjologii. U osób otyłych dochodzi do nieproporcjonalnego zwiększenia masy tkanki tłuszczowej. Objętość dystrybucji zostaje istotnie zwiększona, jeżeli lek ulega dystrybucji do obu kompartmentów (zawierających tkankę tłuszczową i beztłuszczową). W przypadku leków o wysokiej rozpuszczalności w tłuszczach, dawkowanie powinno być oparte na całkowitej masie ciała, co najmniej w przypadku dawki wstępnej. Idealna masa ciała powinna być natomiast stosowana do ustalenia dawki leku w przypadku substancji o słabej rozpuszczalności w tłuszczach. Otyłość nie wydaje się prowadzić do znaczącej zmiany farmakokinetyki nowej generacji gazów anestetycznych. *Anestezjologia i Ratownictwo 2008; 1: 27-34.*

Słowa kluczowe: farmakologia, otyłość, leki anestetyczne

Summary

Prevalence of obesity has been dramatically increased in the surgical patient population in both Europe and United States. Obesity is associated with disproportional increase in the fat tissue when compared to the lean mass, and as the consequence affects pharmacokinetics of many anesthetic agents. Volume of distribution is radically increased for anesthetic drug distributed into both compartments (i.e. fat tissue and non-fat tissue compartments). Therefore total body weight should be used for lipophylic agents as fentanyl or succinylcholine, at least for initial bolus dosage. On the other hand ideal body weight should be used to estimate the dose for hydrophylic (lipophobic) substances (most anesthetic agents). New generation of volatile agents is only slightly affected by obesity. *Anestezjologia i Ratownictwo 2008; 1: 27-34.*

Keywords: pharmacology, obesity, anesthetics

Epidemiologia i demografia

Liczba osób z otyłością, definiowaną według klasyfikacji ICD-9 Światowej Organizacji Zdrowia, jako zwiększona całkowita masa ciała z powodu nadmiernej akumulacji tkanki tłuszczowej, znacząco wzrosła w ciągu ostatnich lat [1,2].

Według danych amerykańskiego Centrum Zapobiegania i Leczenia Chorób (Center for Disease Control and Prevention) z 2003-2004, definiującego otyłość jako wskaźnik BMI (Body Mass Index) powyżej 30 oraz otyłość chorobliwą (morbid obesity) jako wskaźnik BMI przekraczający 40, odsetek osób otyłych wśród dorosłych Amerykanów przekroczył 32%.

natomiast wśród dzieci i młodzieży osiągnął 17%. O ile odsetek osób otyłych, w zależności od płci jest porównywalny i wynosi odpowiednio wśród kobiet 33.2%, a wśród mężczyzn 31.1%, to w grupie osób chorobliwie otyłych widoczna jest różnica w zależności od płci, odpowiednio 6.9% i 2.8%. Podobne różnice można również zaobserwować pomiędzy poszczególnymi grupami etnicznymi [1].

Pandemia otyłości nie jest jednak ograniczona tylko do kontynentu północnoamerykańskiego. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia, opublikowanych w listopadzie 2006 roku, a dotyczących Europy, odsetek osób otyłych osiągnął już 20%. Ocenia się, że pandemia otyłości w Europie, jest odpowiedzialna za około 6% kosztów bezpośrednich opieki zdrowotnej oraz ponad 12% kosztów pośrednich, włączając w to skrócenie i obniżenie jakości życia oraz zwiększoną chorobowość [2]. Według polskich badań NatPol Plus z roku 2002 odsetek osób otyłych wynosi 19%, a częstość występowania otyłości jest podobna wśród mężczyzn i kobiet [3].

Definicje masy ciała a farmakokinetyka

Dawkowanie leków u ludzi otyłych, w szczególności silnie działających środków stosowanych w praktyce anestezjologicznej, od lat pozostaje tematem licznych dyskusji i kontrowersji [4]. Powszechnie dostępne dane, prezentowane w materiałach informacyjnych firm farmaceutycznych, nie są wielce pomocne. Zawierają wytyczne dawkowania oparte na całkowitej masie ciała (TBW – Total Body Weight), bez uwzględnienia specyfiki osób otyłych, a szczególnie subpopulacji osób chorobliwie otyłych, sugerując błędnie brak istotnych różnic pomiędzy pacjentami otyłymi oraz o normalnej masie.

Nasuwa się jednak pytanie, czy w codziennej praktyce anestezjologicznej rzeczywiście bezkrytycznie stosujemy się do tych wskazówek i sami nie zmniejszamy dawki należnej [5]? By odpowiedzieć na to pytanie należy przeanalizować potencjalny wpływ nadmiaru tkanki tłuszczowej na farmakokinetykę środków anestezjologicznych. Kluczowym jest jednak ustalenie, jaka wartość będzie stosowana przez nas jako wzorzec masy ciała, do której odnosić się będzie dawka leku. Istnieje obecnie kilka podstawowych wzorów obliczeń masy ciała, przydatnych do wyliczania należnej dawki leku [6,7]. Do najczęściej stosowanych należy wskaźnik masy ciała BMI, zwany również wskaźnikiem

Queteleta, obliczany na podstawie wzoru:

$$\text{BMI} = \text{TBW (kg)} / \text{wzrost}^2 (\text{m}^2),$$

gdzie TBW oznacza całkowitą masę ciała.

Zgodnie z definicją podaną w klasyfikacji WHO ICD-9 dana osoba jest uznana za otyłą, jeżeli wskaźnik BMI przekracza 30 oraz za chorobliwie otyłą, jeżeli wskaźnik BMI przekroczy wartość 40. BMI osoby z prawidłową masą ciała mieści się pomiędzy wartościami 18,5 a 25 powyższego wskaźnika. W brytyjskich wytycznych postępowania okołoperacyjnego u chorych z chorobliwą otyłością stosuje się również kryterium BMI > 35 przy współwystępowaniu dodatkowych czynników ryzyka, jak np. cukrzyca, niewydolność nerek itp. [8].

Innym powszechnie znanym wskaźnikiem, stosowanym do wyliczenia prawidłowej masy ciała jest idealna masa ciała (IBW - Ideal Body Weight). Wskaźnik IBW uwzględnia różnice płci i wyliczany jest według poniższego wzoru:

$$\text{IBW (kg)} = \text{wzrost (cm)} - x,$$

gdzie x, w zależności od płci, wynosi 100 dla dorosłych mężczyzn oraz 105 dla dorosłych kobiet.

W warunkach prawidłowych całkowita masa ciała powinna oscylować w zakresie do 10% poniżej lub powyżej obliczonej idealnej masy ciała. Otyłość jest stwierdzana, gdy całkowita masa ciała przekracza o 20% masę idealną, natomiast chorobliwa otyłość (morbid obesity) przy dwukrotnym przekroczeniu idealnej masy ciała. Należy też zaznaczyć, iż definicja idealnej masy ciała jest oparta na tabelach towarzystwa ubezpieczeniowego – Metropolitan Life Insurance i odzwierciedla optymalną (idealną) masę ciała pod kątem przewidywanej długości życia [7].

Innym wzorem stosowanym do obliczenia idealnej masy ciała jest formuła zaproponowana przez Lemmensa:

$$\text{IBW} = 22 \cdot \text{wzrost}^2 (\text{m}^2) [9].$$

Kolejnym, bardziej dokładnym wskaźnikiem, lecz jednocześnie charakteryzującym się znacznie bardziej skomplikowanym sposobem wyliczania, jest beztłuszczowa masa ciała (LBM – Lean Body Weight). Obecnie w literaturze przedmiotu spotykane są dwa wzory matematyczne, pozwalające na jej obliczenie.

Pierwszy z nich został zaproponowany przez Jamesa i przedstawia się następująco, odpowiednio dla dorosłych mężczyzn (m) i kobiet (k):

$$\begin{aligned} \text{LBM (m) (kg)} &= \\ &= 1.1 \cdot \text{TBW (kg)} - 128 \cdot [\text{TBW (kg)}/\text{wzrost (cm)}]^2 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{LBM (k) (kg)} &= \\ &= 1.07 \cdot \text{TBW (kg)} - 148 \cdot [\text{TBW (kg)}/\text{wzrost (cm)}]^2 [7]. \end{aligned}$$

Ograniczenia powyższego wzoru pojawiają się przy obliczaniu LBM dla chorych z chorobliwą otyłością. W tej grupie chorych, normogram wykreślony za pomocą powyższego wzoru przyjmuje kształt paraboli, w oczywisty sposób prowadząc do znacznego zaniżenia oczekiwanej beztłuszczowej masy ciała.

Powyższego ograniczenia pozbawiony jest wzór zaproponowany przez Hume'a, przedstawiający się następująco, odpowiednio dla dorosłych mężczyzn (m) i kobiet (k):

$$\begin{aligned} \text{LBM (m) (kg)} &= \\ &= 0.32810 \times \text{TBW (kg)} + 0.33929 \times \text{wzrost (cm)} - 29.5336 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{LBM (k) (kg)} &= \\ &= 0.29569 \times \text{TBW (kg)} + 0.41813 \times \text{wzrost (cm)} - 43.2933. \end{aligned}$$

Należy też wspomnieć, iż w literaturze spotyka się znacznie prostszą metodę szacowania skorygowanej beztłuszczowej masy ciała u osób chorobliwie otyłych, jako 130% IBW [10]. Zakłada ona, że w przypadku zwiększenia się tłuszczowej masy ciała dochodzi też do znacznie mniejszego, lecz proporcjonalnego, wzrostu beztłuszczowej masy ciała, takiej jak elementy podporowe, mięśnie czy objętość krwi krążącej. W tym przypadku uzyskana wartość jest też określana jako "skorygowana" masa ciała - ABW (Adjusted Body Weight). Zaletą jest znacznie prostsza metoda obliczania oraz lepsza korelacja z objętością płynów ustrojowych (objętością dystrybucji) [10].

Podstawowe pojęcia farmakokinetyczne

By przedstawić potencjalne zmiany w farmakokinetyce środków anestetycznych u osób otyłych, należy pokrótce przypomnieć podstawowe pojęcia farmakokinetyczne. Można je zaprezentować w formie mnemotechnicznego skrótu: LADME, gdzie poszczególne litery oznaczają odpowiednio:

Uwalnianie (L – liberation)
Wchłanianie/wychwyt (A – absorption/uptake)
Dystrybucja (D – distribution)
Biotransformacja (M – metabolism)
Wydalenie (E – excretion)

Uwalnianie i wchłanianie/wychwyt

Ze względu na fakt, iż praktycznie wszystkie substancje stosowane w anestezjologii występują w postaci roztworu podawanego dożylnie lub gazu, faza uwalniania ma w zasadzie znaczenie tylko w przypadku substancji silnie zjonizowanych, jak tiopental (pK roztworu 10,5) czy lidokaina (pK 5,2). Substancje te w obojętnym środowisku organizmu przechodzą w postaci niejonizowaną, która zapewnia im zdolność transferu poprzez błony komórkowe. Nie wydaje się, żeby powyższe zjawisko w jakikolwiek istotny sposób przebiegało inaczej u osób otyłych niż u osób z normalną masą ciała [11].

Omawiając wychwyt anestetyków wziewnych należy podkreślić wykładniczy charakter tego procesu [12]. Przebiega on najszybciej przy największej różnicy stężeń pomiędzy mieszaniną gazów anestetycznych, a ciśnieniem parcjalnym we krwi, ulegając stopniowemu spowolnieniu w miarę wyrównywania tych wartości. Wychwyt jest dodatkowo przyspieszony przez:

- wysokie stężenie gazu anestetycznego w mieszaninie oddechowej (zgodnie z mechanizmem przedstawionym powyżej),
- podwyższoną wentylację minutową (ze względu na szybsze wyrównywanie stężeń pomiędzy mieszaniną oddechową a powietrzem pęcherzykowym),
- niski współczynnik rozpuszczalności krew/gaz,
- niski rzut serca (ze względu na zmniejszoną perfuzję słabo ukrwionych tkanek i preferencyjne skierowanie większej części rzutu serca do tkanek bogato ukrwionych, np. mózgu),
- podwyższoną masę ciała. Ten ostatni czynnik związany jest ze zwiększoną objętością dystrybucji anestetyku we krwi krążącej. Pociąga to jednak za sobą konieczność stosowania wyższych stężeń anestetyków wziewnych w mieszaninie oddechowej, by uzyskać takie same ciśnienie parcjalne jak u osób o normalnej masie ciała [13].

Dystrybucja i eliminacja

Omawiając specyfikę farmakokinetyki leków u osób otyłych należy podkreślić kilka istotnych faktów. Mimo iż w otyłości dochodzi do zwiększenia zarówno tłuszczowej, jak i beztłuszczowej masy ciała, to ta ostatnia jest odpowiedzialna za zaledwie 20-40% dodatkowej masy. Jest to istotne, gdy bierze się pod uwagę objętość dystrybucji. Ma to największy wpływ na farmakokinetykę leków o wysokiej rozpuszczalności w tłuszczach, jak fentanyl, tiopental czy midazolam. W tym momencie należy przypomnieć pojęcie okresu półtrwania wrażliwego na kontekst (context sensitive half-time). Termin ten opisuje zjawisko wydłużania się okresu półtrwania w zależności od czasu trwania ciągłego wlewu. Dochodzi wtedy do stopniowej dystrybucji leku z kompartmentu centralnego (krew) do kompartmentu obwodowego. W przypadku substancji lipofilnych dochodzi do ich akumulacji i odkładania w tkance tłuszczowej. W momencie zaprzestania wlewu, pojawia się zjawisko redystrybucji uprzednio zdeponowanego leku do kompartmentu centralnego, istotnie wydłużając okres półtrwania. Jest to bardzo charakterystyczne dla np. fentanylu, w przypadku którego powyższe zjawisko pojawia się po około 2 godzinach wlewu, a po zakończeniu 5-godzinnej wlewu ciągłego powoduje wydłużenie okresu półtrwania do około 240 minut [11].

Podobne zjawisko występuje w przypadku środków wziewnych i określane jest terminem czasu eliminacji wrażliwego na kontekst (context-sensitive decrement time) [13]. Zjawisko to jest bardziej wyraźne w przypadku środków o wyższej rozpuszczalności w tłuszczach, jak np. izofluran. Wydłużony czas znieczulenia wziewnego prowadzi do gromadzenia izofluranu w kompartmentcie obwodowym, co może prowadzić do znacznego spowolnienia wybudzenia się ze znieczulenia. W przypadku sevofluranu i desfluranu powyższe zjawisko ma dużo mniejsze znaczenie.

Gazy anestetyczne

Otyłość i, wiążące się z tym, nadmierne odkładanie tkanki tłuszczowej mają wpływ na farmakokinetykę anestetyków wziewnych. O ile faza wprowadzenia do znieczulenia (wash-in) w opinii wielu badaczy nie różni się istotnie pomiędzy osobami z prawidłową masą ciała i otyłymi, to występują zauważalne klinicznie różnice w szybkości eliminacji gazów anestetycznych

(wash-out) [14]. Odpowiada za to wypadkowa dwóch nakładających się czynników:

- szybkość eliminacji anestetyku z miejsca docelowego (mózgu) oraz
- odkładanie się i późniejsze uwalnianie anestetyku z tkanek obwodowych, w tym tkanki tłuszczowej, zgodnie z gradientem stężeń.

Za pierwszy element odpowiada współczynnik rozdziału krew/gaz, najniższy dla desfluranu (0,42) i podtlenu azotu (0,46) i dalej w kolejności: sevofluranu (0,65), izofluranu (1,46) oraz halotanu (2,50). Dla poszczególnych gazów nie różni się on pomiędzy populacją osób otyłych i o normalnej masie ciała. Drugim czynnikiem, determinującym szybkość powrotu świadomości u pacjentów znieczulanych za pomocą środków wziewnych, jest odkładanie się rozpuszczalnych gazów anestetycznych w tkance tłuszczowej. Istotnym parametrem jest tu współczynnik rozdziału tłuszcz/krew – im jest on niższy, tym mniej gazu ulega odłożeniu w tkance tłuszczowej. Jest on najniższy dla podtlenu azotu (1,4). Biorąc pod uwagę halogenowce, najniższy współczynnik występuje dla desfluranu (19), natomiast dla pozostałych środków mieści się w następującym zakresie: sevofluran (47), izofluran (91) oraz halotan (224). Biorąc pod uwagę powyższe fakty, można oczekiwać, że najszybciej powinni wybudzać się pacjenci znieczuleni za pomocą podtlenu azotu oraz desfluranu, a najwolniej pacjenci poddani znieczuleniu odpowiednio izofluranem i halotanem [15]. Jest to zgodne z powszechnym doświadczeniem klinicznym i sugestiami badaczy, iż to właśnie desfluran i sevofluran powinny być stosowane w populacji osób otyłych ze względu na najkorzystniejszy profil wybudzenia [16,17]

Kolejnym istotnym czynnikiem jest szkodliwość metabolitów gazów anestetycznych. W badaniach podkreślano, iż halotan i niedostępny w Polsce enfluran ulegają w większym stopniu przemianie metabolicznej u osób otyłych niż u osób z prawidłową masą ciała, z obserwowalnym podwyższeniem stężenia jonów fluorkowych w surowicy, narażając tym samym osoby z otyłością na podwyższone ryzyko niewydolności nerek. Podobne zagrożenie może dotyczyć sevofluranu. Jednak dotychczas uzyskane dane, odnoszące się do powyższej substancji, nie są jednoznaczne. Pomimo wyższych poziomów metabolitów we krwi nie potwierdzono wyższej częstości występowania niewydolności nerek w analizowanej w niniejszym opracowaniu populacji [6].

Opioidy

Omawiając właściwości farmakokinetyczne opioidów należy podzielić je na dwie grupy: lipofobowe/hydrofilne (o niskiej rozpuszczalności w tłuszczach - tu najlepszym przykładem jest morfina - oraz lipofilne/hydrofobowe (o wysokiej rozpuszczalności w tłuszczach), do których zaliczane są syntetyczne opioidy z fentanylem, jako klasycznym reprezentantem na czele oraz jego pochodnymi – alfentanylem, sufentanylem i remifentanylem. Jak zostało to już uprzednio przedstawione, generalna zasada mówi, iż w przypadku preparatów o niskiej rozpuszczalności w tłuszczach ich dawkowanie u osób otyłych nie powinno uwzględniać dodatkowej tłuszczowej masy ciała. Powinno być więc oparte na IBW lub LBW. W przypadku morfiny dotyczy to zarówno dawki wstępnej, jak i podtrzymującej [6].

Wyniki badań farmakologicznych nad syntetycznymi opioidami są znacznie trudniejsze do interpretacji. Z jednej strony ich znaczna rozpuszczalność w tłuszczach – w przypadku fentanylu objętość dystrybucji wynosi 4 litry na kilogram masy ciała – powinna powodować konieczność istotnego zwiększenia dawki nasycającej w populacji pacjentów chorobliwie otyłych [4,6]. To z kolei sugeruje, iż dawka wstępna powinna uwzględniać całkowitą masę ciała. W wielu rekomendacjach proponuje się jednak dawkowanie fentanylu oparte na ABW u osób z BMI >40 [4,6]. Podobne zalecenia podawane są w przypadku sufentanylu, dla którego wykazano, iż objętość dystrybucji oraz okres półtrwania korelują ze stopniem otyłości. Może to sugerować, iż również w tym przypadku, przynajmniej dawka wstępna powinna być oparta na całkowitej masie ciała. Jednak wykazano, iż ze względu na opisane wyżej zjawisko, eliminacja sufentanylu przebiega wolniej u osób otyłych, niż u osobników z prawidłową masą ciała. W przypadku wlewu ciągłego lub ponawianych dawek podtrzymujących syntetycznych opioidów może to istotnie zwiększać zagrożenie pooperacyjną

depresją oddechową. Podobne wyniki uzyskano analizując farmakokinetykę alfentanylu [18,19].

Remifentanyl wydaje się być szczególnie interesującą alternatywą dla pozostałych leków opioidowych, ze względu na unikalny mechanizm degradacji metabolicznej. Remifentanyl jest metabolizowany przez niespecyficzne osoczowe i tkankowe esterazy do nieaktywnych metabolitów, co eliminuje ryzyko pooperacyjnej niewydolności oddechowej. Powoduje to, iż farmakokinetyka remifentanylu nie jest uzależniona od tłuszczowej masy ciała, co czyni go atrakcyjną alternatywą dla fentanylu. Przeprowadzone badania porównawcze charakterystyki wybudzenia się ze znieczulenia ogólnego u osób otyłych, wykazały, że czas powrotu świadomości u pacjentów, u których stosowano wlew ciągły remifentanylu był wyraźnie krótszy, niż u tych, u których stosowano powtarzane dawki fentanylu [19,20].

Środki zwiotczające

Wszystkie współcześnie stosowane środki zwiotczające są polarne i hydrofilne, co sugeruje, że dawkowanie leków zwiotczających powinno być oparte na beztłuszczowej masie ciała. Jednak w literaturze medycznej można też spotkać przeciwną opinię. W opublikowanym w 2006 r. badaniu Lemmensa i współ. poddano ocenie intubacyjną dawkę succynylocholinę u osób chorobliwie otyłych [10]. Uzyskane wyniki potwierdziły, iż niezależnie czy stosowano dawkę opartą na całkowitej masie ciała, czy też podaną modyfikacji (idealna/beztłuszczowa masa ciała), czas osiągnięcia maksymalnego działania nie różnił się pomiędzy grupami. Natomiast istniała wyraźna różnica w ocenie warunków intubacji. W grupie, u której zastosowano succynylocholinę w przeliczeniu na całkowitą masę ciała warunki te były istotnie lepsze niż w pozostałych grupach. Z drugiej strony, czas ustąpienia zwiotczenia w przypadku powyższej dawki był najdłuższy i sięgał prawie 6 minut, przy 5 minutach

Opioid	Zalecane dawkowanie oparte na masie ciała obliczonej wg
Morfina	IBW
Fentanyl	ABW
Sufentanyl	ABW
Alfentanyl	ABW
Remifentanyl	IBW

gdzie: IBW – idealna masa ciała, ABW – zmodyfikowana masa ciała

Lek zwiotczający	Zalecane dawkowanie oparte na masie ciała obliczonej wg
Succynylocholina	TBW
Rokuronium	IBW
Wekuronium	IBW
Cisatrakurium	TBW / ABW
Neostygmina (środek odwracający działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających)	TBW

gdzie: TBW – całkowita masa ciała, IBW – idealna masa ciała, ABW – zmodyfikowana masa ciała

w pozostałych grupach. Niestety, ze względu na to, iż u osób chorobliwie otyłych dochodzi do znacznego spadku utlenowania krwi, już po 3-4 minutach bezdechu, żaden z zastosowanych schematów dawkowania nie zabezpieczał przed wystąpieniem hipoksji. Z tego też względu autorzy sugerowali stosowanie pełnej dawki, jako zapewniającej najlepsze i przewidywalne warunki intubacji.

W przypadku niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie zaleca się odniesienie ich dawki do beztłuszczowej masy ciała [19]. W przypadku rokuronium dokonano porównania czasu trwania zwiotczenia, w zależności od zastosowanej modyfikacji (całkowita vs. idealna masa ciała) [21]. W przypadku zastosowania dawki intubacyjnej (0.6 mg/kg) opartej na całkowitej masie ciała uzyskano co prawda szybsze wystąpienie zwiotczenia (77s vs. 87 s) lecz czas trwania zwiotczenia był istotnie dłuższy (55 minut vs. 22 minuty). Uzyskane wyniki pozwoliły postawić autorom wnioski, iż dawkowanie rokuronium w codziennej praktyce klinicznej powinno być oparte na idealnej masie ciała. Wyjątkiem od tej zasady pozostaje cisatrakurium, w przypadku którego nie wykazano istotnej różnicy w ustępowaniu zwiotczenia pomiędzy populacją osób otyłych i o normalnej masie ciała. Należy też zauważyć, iż zasada ta odnosi się również do dawkowania neostygminy, które powinno być oparte na całkowitej masie ciała.

Anestetyki dożylnie

Najdłużej stosowanym we współczesnej anestezjologii anestetykiem dożylnym pozostaje tiopental, wprowadzony do praktyki klinicznej w 1934 roku. Tiopental jest wysoce lipofilny, co powoduje, iż jego właściwości farmakokinetyczne ulegają modyfikacji u osób otyłych. Wykazano, że osoby otyłe przejawiają większą wrażliwość na jego działanie. W klasycznych pracach Dundee i Junga wymagana indukcyjna dawka

tiopentalu w przeliczeniu na kilogram całkowitej masy ciała była istotnie niższa w populacji osób otyłych niż osób z normalną masą ciała (3.9 mg/kg vs. 5.1 mg/kg) [22,23].

W przypadku propofolu również brak jest wiążących badań klinicznych, pozwalających na podanie jasnych rekomendacji. Dawkowanie propofolu w czasie indukcji pozostaje kontrowersyjne [6]. W ocenie niektórych badaczy zastosowanie dawki opartej na całkowitej masie ciała pociąga za sobą ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych z uwagi na możliwość względnego przedawkowania. Sugerowane jest dawkowanie oparte na beztłuszczowej lub też idealnej masie ciała. Nie ma jednak powszechnej zgody, który ze schematów powinien być stosowany w codziennej praktyce, tym bardziej iż istnieją także opinie, że redukcja bezwzględnej dawki zwiększa ryzyko przebudzenia śródoperacyjnego [24,25]. Dlatego też najczęstszym zaleceniem jest stosowanie skorygowanej masy ciała zarówno w celu wprowadzenia, jak i podtrzymania znieczulania.

W przypadku benzodiazepin będących wysoce rozpuszczalnymi w tłuszczach, otyłość ma istotny wpływ na ich farmakokinetykę. Jak wykazano, dla midazolamu objętość dystrybucji, jak i okres półtrwania, wzrastają proporcjonalnie wraz ze zwiększeniem masy ciała. Prowadzi to do wniosku, iż dawka wstępna powinna być oparta na całkowitej masie ciała, natomiast w ustaleniu wielkości kolejnych dawek, stosowanych np. w sedacji, powinno brać się pod uwagę kumulację tego leku w tkance tłuszczowej i bazować na idealnej masie ciała [18].

Podsumowanie

Odsetek osób otyłych wzrasta dramatycznie w obecnej populacji. Stanowi to dodatkowe wyzwanie dla anestezjologa, nie tylko ze względu na, zmienione warunki anatomiczne i odmienną fizjologię, lecz

również odmienne wymagania sprzętowe i różnice w farmakokinetyce powszechnie stosowanych środków anestetycznych. Rozważając te różnice należy pamiętać, iż w przypadku otyłości, przyrost beztłuszczowej masy ciała jest ograniczony do około jednej trzeciej dodatkowej tkanki. Powoduje to, w przypadku środków rozpuszczalnych w tłuszczach, nieproporcjonalne zwiększenie ich objętości dystrybucji, co nasila ryzyko ich kumulacji i wydłużenia okresu półtrwania wrażliwego na kontekst. Dawkowanie anestetyków lipofilnych, szczególnie w przypadku dawki wstępnej, powinno być oparte na całkowitej masie ciała. W przypadku środków hydrofilnych podstawą do obliczenia dawki powinna być beztłuszczowa masa ciała. Należy też pamiętać, że własności farmakokinetyczne nowej

generacji gazów anestetycznych (izofluran, sevofluran i desfluran) nie jest istotnie odmienna u osób otyłych w porównaniu z grupą pacjentów o prawidłowej masie ciała.

Adres do korespondencji:

Piotr K. Janicki, MD, PhD
 Professor of Anesthesiology
 Vice Chairman, Research
 Director, Solid Organ Transplantation Anesthesia
 Department of Anesthesiology
 Penn State College of Medicine,
 Hershey Medical Center,
 500 University Drive, H187, Hershey, PA 17033, USA

Piśmiennictwo

- Ogden C, Carroll M, Curtin L, McDowell M, Tabak C, Flegal K: Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006; 295: 1549-55.
- Groves T: Pandemic obesity in Europe. *BMJ* 2006; 333: 1081.
- Sznajderman M, Januszkiewicz W: Naciski tętnicze współistniejące z otyłością. *Przewodnik Lekarza* 2003; 6: 64-68.
- Cheymol G: Effect of obesity on pharmacokinetics; Implication for drug therapy. *Clinical Pharmacokinetics* 2000; 39: 215-31.
- Bouillon T, Shafer S: Does size matter? *Anesthesiology* 1998; 89: 557-60.
- Casati A, Putzu M: Anesthesia in the obese patient: Pharmacokinetic considerations. *Journal of Clinical Anesthesia* 2005; 17: 134-45.
- Baerdemaeker L, Mortier E, Struys M: Pharmacokinetics in obese patients. *BJA – CEACCP* 2004; 4: 152-5.
- Chambers W (ed.): Peri-operative management of the morbidly obese patient. The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, June 2007.
- Lemmens H, Berstein D, Brodsky: Estimating blood volume in obese and morbidly obese patients. *Obesity Surgery* 2006; 16: 773-6.
- Lemmens H, Brodsky J: The dose of succinylcholine in morbid obesity. *Anesthesia and Analgesia* 2006; 102: 438-42.
- Roberts F, Freshwater-Turner D: Pharmacokinetics and anesthesia. *BJA – CEACCP* 2007; 7: 25-29.
- Arain S, Barth C, Shankar H, Ebert T: Choice of volatile anesthetic for the morbidly obese patient: sevoflurane or desflurane. *Journal of Clinical Anesthesia* 2000; 17: 413-19.
- Eger E, Saidman L: Illustration of inhaled anesthetic uptake, including intertissue diffusion to and from fat. *Anesthesia and Analgesia* 2005; 100: 1020-33.
- Torri G, Casati A, Comoti L, Bignami E, Santorsola R, Scarioni M: Wash-in and wash-out curves of sevoflurane and isoflurane in morbidly obese patients. *Minerva Anestesiologica* 2002; 68: 523-7.
- Lemmens H, Saidman L, Eger E: The effect of obesity on the kinetics of isoflurane and desflurane. *Anesthesiology* 2007; 107: A833.
- Strum E, Szenohradszki J, Kaufman W, Anthone G i wsp.: Emergence and recovery characteristics of desflurane versus sevoflurane in morbidly obese adult surgical patients: a prospective randomized study. *Anesthesia and Analgesia* 2004; 99: 1848-53.
- Vallejo M, Sah N, Phelps A, O'Donnell J, Romeo R: Desflurane versus sevoflurane for laparoscopic gastroplasty in morbidly obese patients. *Journal of Clinical Anesthesia* 2007; 19: 3-8.
- Alvarez A, Cascardo A, Mendez A, Capria J i wsp.: Total intravenous anesthesia with midazolam, remifentanyl, propofol and cisatracurium in morbid obesity. *Obesity Surgery* 10; 353-60.
- Song D, Whitten C, White P: Remifentanyl infusion facilitates early recovery for obese outpatients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesia and Analgesia* 2000; 90: 1111-3.
- Schinder T, Minto C: New thoughts on drug kinetics and dynamic; How they affect intravenous use. *Euroanesthesia* 2005; Refresher course: 131-5.
- Leykin Y, Pellis T, Lucca M, Lomangino G i wsp.: The pharmacodynamic effect of rocuronium when dosed according to real body weight or ideal body weight in morbidly obese patients. *Anesthesia and Analgesia* 2004; 99: 1086-9.

22. Dundee J, Hassard T, McGowan W, Henshaw J: The induction dose of thiopentone. A method of study and preliminary illustrative results. *Anesthesia* 1982; 37: 1176-84.
23. Jung D, Mayersohn M, Perrier D, Calkins J i wsp.: Thiopental disposition in lean and obese undergoing surgery. *Anesthesiology* 1982; 56: 269-74.
24. Kazama T, Kazuyuki I, Morita K, Ikeda T i wsp.: Relation between initial blood distribution volume and propofol induction dose requirements. *Anesthesiology* 2001; 94: 205-10.
25. Blum J, Kochs E, Forster N, Schneider G: The influence of injection rate on the hypnotic effect of propofol during anesthesia: A randomized trial, *PLOS Clinical Trials* 2006; 1: e1-17.