

Zmiany farmakokinetyki leków przeciwbakteryjnych w otyłości – część 1

Changes in the pharmacokinetics of antibacterial drugs in obesity – Part 1

Aleksandra Pawska, Konrad Sarnowski, Daria Bayraktar, Sandra Mazurkiewicz, Katarzyna Wawrzyniak, Olga Stanisławowska, Marta Swider, Weronika Ziętkiewicz, Gabriela Brzozowska, Oliwia Kleybor

Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Otyłość jako choroba znacząco wpływa na farmakokinetykę leków, w tym leków przeciwbakteryjnych. Zmiany w parametrach farmakokinetycznych, takich jak objętość dystrybucji i klirens, są przyczyną modyfikacji dawek oraz schematów terapeutycznych, aby zapewnić skuteczność i bezpieczeństwo leczenia. W przypadku leków przeciwbakteryjnych, szczególnie ważne jest uwzględnienie tych zmian, aby uniknąć niewystarczającej lub nadmiernej ekspozycji na leki, co mogłoby prowadzić do niepowodzenia terapeutycznego lub zwiększenia ryzyka działań niepożądanych. Różnokierunkowość tych zmian powoduje konieczność dalszego prowadzenia ciągłych badań PK/PD. (*Farm Współ 2024; 17: 182-191*) doi: 10.53139/FW.20241723

Słowa kluczowe: otyłość, farmakokinetyka, antybiotyki

Abstract

Obesity as a disease significantly affects the pharmacokinetics of drugs, including antibiotics. Changes in pharmacokinetic parameters, such as volume of distribution and clearance, are reasons to modify doses and therapeutic regimens to ensure the efficacy and safety of treatment. In the case of antimicrobials, it is essential to take these changes into account to avoid under- or overexposure to the drug, which could lead to therapeutic failure or increased risk of adverse events. The heterogeneity of these changes requires continued PK/PD research. (*Farm Współ 2024; 17: 182-191*) doi: 10.53139/FW.20241723

Keywords: obesity, pharmacokinetics, antibiotics

Otyłość aktualnie jest jednym z największych realnych zagrożeń współczesnego świata. Według raportu przygotowanego przez Światową Federację Otyłości (ang. *World Obesity Federation*) 51% światowej populacji, czyli ponad 4 miliardy ludzi, będzie żyła z nadwagą lub otyłością do 2035 roku [1]. Ta tendencja każdego roku wzrasta niezależnie od położenia geograficznego, pochodzenia etnicznego czy sytuacji społeczno-ekonomicznej [2].

Otyłość według WHO definiuje się jako nieprawidłowe lub nadmierne nagromadzenie tłuszczu, które stanowi zagrożenie dla zdrowia, a za główne narzędzie

do jej diagnozowania uważa się wskaźnik masy ciała (BMI). BMI powyżej 25 kg/m² oznacza nadwagę, a powyżej 30 kg/m² – otyłość, która została podzielona na klasy: 1 przy BMI 30-34,9 kg/m², 2 – w zakresie BMI 35-39,9 kg/m² oraz klasę 3, gdy wskaźnik BMI wynosi powyżej 40 kg/m² [3].

Problem otyłości oprócz dorosłych osób dotyczy coraz częściej dzieci. Światowa Federacja Otyłości w swoim raporcie z 2023 roku wskazuje, że do 2035 roku częstość występowania otyłości wśród dzieci wzrośnie dwukrotnie [1]. Wiele artykułów naukowych sugeruje, że występowanie otyłości w okresie dziecię-

cym zwiększa szansę na jej występowanie w wieku dorosłym [4]. Skalę tego schorzenia pogłębiła także pandemia Covid-19, co wynikało m.in. ze zmniejszonej aktywności fizycznej dzieci i młodzieży w tym czasie [5].

Rozpatrując otyłość u dzieci i młodzieży, nie można pominąć też korelacji między występowaniem nadwagi u matek w okresie przedciążowym, a późniejszym wzrostem ryzyka chorób u potomstwa. Wysokie BMI matek może wpływać niekorzystnie już na pierwsze godziny życia dziecka, poprzez m.in.: przedwczesny poród, niską punktację w skali Apgar czy ryzyko wystąpienia hipoglikemii u noworodków [6,7]. U dzieci tych matek można stwierdzić również podwyższone ryzyko m.in. wysokiego ciśnienia tętniczego, zbyt wysoki poziom trójglicerydów, jak i niski poziom cholesterolu HDL, co może przyczyniać się do rozwoju chorób układu krwionośnego, a także wzrost ryzyka wystąpienia astmy [7]. Nadwaga lub otyłość u matki może mieć dalekosiężne skutki u dzieci w postaci zaburzeń neurorozwojowych, jak i psychicznych (np. ADHD, autyzm, depresja czy zaburzenia odżywiania) [8,9].

Warto też podkreślić, że stopień otyłości związany jest z ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, zwłaszcza choroby niedokrwiennej serca, zawału mięśnia sercowego i nagłej śmierci sercowej [10]. Występowanie otyłości wiąże się też ze zmianami hormonalnymi, które stanowią patogenezę cukrzycy typu 2. Przekłada się to na wzajemną ich korelację w determinowaniu wzrostu zapadalności na nowotwory [11].

Problematykę otyłości można również rozpatrywać pod kątem rasowym, położenia geograficznego czy samego statusu społeczno-ekonomicznego. Częstość występowania ciężkiej otyłości, charakteryzującej się wartością BMI powyżej 40 kg/m², a która może wynosić nawet >50 kg/m², jest o około 50% większa wśród kobiet niż mężczyzn i około dwukrotnie większa wśród Afroamerykanów w porównaniu z Latynosami i osobami rasy kaukaskiej [12].

Epicentrum tego schorzenia znajduje się w Ameryce i Europie. Według danych z 1980 i 2015 r. w Ameryce Północnej i Południowej częstość występowania nadwagi wzrosła z 45,3 do 64,2%, a częstość występowania otyłości wzrosła z 12,9 do 28,3%. Natomiast w Europie, w analizowanych latach, częstość występowania nadwagi wzrosła z 48 do 59,6%, a otyłości z 14,5 do 22,9% [2].

Sytuacja społeczno-ekonomiczna danego kraju to kolejny czynnik, który wpływa na częstość występowania otyłości zarówno u dzieci, jak i dorosłych. W krajach nisko i średnio rozwiniętych ryzyko wystąpienia choroby jest większe u osób z wyższym statusem majątkowym, podczas gdy w regionach rozwiniętych problem dotyka znacznie częściej biedniejszą warstwę społeczną [2,5,13].

Uwzględniając rosnącą liczbę pacjentów z nadwagą lub otyłością, należy zwrócić szczególną uwagę na sposób dawkowania leków, które w wielu przypadkach mogą osiągać zbyt niskie stężenia we krwi, przyczyniając się do nieskuteczności terapii. Dawkowanie na kilogram masy ciała może natomiast prowadzić do stężeń toksycznych. W organizmie osoby otyłej dochodzi do zmian, które rzutują na farmakokinetykę (PK) leków, co często uniemożliwia zastosowanie standardowych dawek. Szczególne wyzwanie stanowią leki, których dawki terapeutyczne przeliczane są bezpośrednio na kilogram masy ciała (m.in. antybiotyki). W takich sytuacjach należy zwracać uwagę na rekomendowane maksymalne dawki dla pacjenta otyłego. W przypadku wankomycyny jest to 3000 mg dla dawki inicjującej i 4500 mg/24 h dla dawki podtrzymującej (z uwzględnieniem czynności nerek) [14]. Podstawą do wyznaczania rekomendowanej dawki są wyniki przeprowadzonych analiz farmakokinetycznych wśród wybranej grupy pacjentów z otyłością, które pozwoliły stworzyć algorytmy dawkowania [15,16]. Poszczególne schematy dawkowania różnią się w zależności od właściwości PK danego leku, dlatego zmodyfikowaną dawkę wyznacza się w oparciu o ABW (skorygowaną masę ciała), IBW (idealną masę ciała), TBW (całkowitą masę ciała) oraz Cl_{Cr} (klirens kreatyniny), co przedstawiono w tabelach I i II [16,17].

Farmakokinetyka leków u osób z otyłością

Absorpcja

Pośród wszystkich procesów LADME, wchłanianie jest procesem najmniej zmodyfikowanym przez występowanie u pacjenta otyłości. Choroba ta wiąże się nie tylko z nieprawidłowym składem masy ciała, ale również ze zmianami w pH przewodów pokarmowych, motoryce żołądka, efekcie pierwszego przejścia, wchłaniania przezskórnego i podskórnego oraz stosowanej diety [18].

Tabela I. Propozycje modyfikacji schematu dawkowania u osób otyłych na podstawie masy ciała i fizykochemicznych właściwości leku [15]

Table I. Proposals for modifying the dosing regimen in obese individuals based on body weight and the physicochemical properties of the drug [15]

Fizykochemiczne właściwości leku	Dawka nasycająca	Dawka podtrzymująca
Nierozpuszczalny w tłuszczach	IBW	IBW
Słabo lipofilny – duża V_d	IBW	IBW
Słabo lipofilny – mała V_d	IBW + 40%	IBW + 40%
Lipofilny	TBW	a) Cl leku niezmienny \Rightarrow IBW b) Cl leku zwiększony \Rightarrow TBW

ABW (ang. *adjusted body weight*) – skorygowana masa ciała; Cl – klirens; IBW (ang. *ideal body weight*) – idealna masa ciała; TBW (ang. *total body weight*) – całkowita masa ciała; V_d – objętość dystrybucji

Tabela II. Modyfikacje schematu dawkowania w otyłości dla poszczególnych leków przeciwbakteryjnych [21,22]

Table II. Modifications of dosing regimens in obesity for specific antibacterial drugs [21,22]

Antybiotyki β – laktamowe		Wskazania
Ampicylina	IBW	Ostre i przewlekłe zakażenia układu moczowego; zakażenia dróg oddechowych; zakażenia przewodu pokarmowego; zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; zapalenie wsierdza [23].
Ampicylina z sulbaktamem	ABW = IBW + 0,3 (TBW – IBW)	Zakażenia górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego i zapalenie migdałków; zakażenia dolnych dróg oddechowych, w tym bakteryjne zapalenie płuc i zapalenie oskrzeli; zakażenia dróg moczowych i odmiedniczkowe zapalenie nerek [23].
Amoksycylina z klawulanianem	ABW = IBW + 0,3 (TBW – IBW)	Ostre zapalenie ucha środkowego, zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane), zewnątrzszpitalne zapalenie płuc, zapalenie pęcherza moczowego, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zakażenia skóry i tkanek miękkich, szczególnie zapalenie tkanki łącznej, zakażenia po ukąszeniach przez zwierzęta, ciężki ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej, zakażenia kości i stawów, w szczególności zapalenie kości i szpiku [24].
Penicylina G	IBW	Zakażenia wywołane przez paciorkowce grupy A, C, H, G, L i M, pneumokoki, przebiegające bez bakteriemii, kiła nabyta lub wrodzona (wywoływana przez <i>Treponema pallidum</i>), krętkowice endemiczne wywołwane przez <i>Treponema pallidum endemicum</i> (kiła endemiczna, bejel), <i>Treponema pallidum pertenuis</i> (malinica, frambeżja), <i>Treponema pallidum carateum</i> (pinta), rzeżączka przebiegająca bez bakteriemii (wywoływana przez <i>Neisseria gonorrhoeae</i> – szczepy β -laktamazo-ujemne) [25].
Piperacylina z tazobaktamem	na podstawie Cl_{cr} otyli	Ciężkie zapalenie płuc, w tym wewnątrzszpitalne zapalenie płuc i respiratorowe zapalenie płuc, powikłane zakażenia układu moczowego (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne, powikłane zakażenia skóry i tkanek podskórnych (w tym zakażenia stopy cukrzycowej) [26].
Tykarcylina z klawulanianem	na podstawie Cl_{cr} otyli	Ostre zapalenie ucha środkowego, pozaszpitalne zapalenie płuc [21,22].

Makrolidy		Wskazania
Erytromycyna	IBW 25 mg/kg m.c./d iv 1–2 g/d po co 6 h	Zakażenia górnych dróg oddechowych – zapalenie migdałków, ropień okołomigdałkowy, zapalenie gardła, zapalenie krtani, zapalenie zatok, wtórne zakażenia bakteryjne w przebiegu grypy lub przeziębień., zakażenia dolnych dróg oddechowych – zapalenie tchawicy, ostre zapalenie oskrzeli lub zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, zapalenie płuc (płatowe, odoskrzelowe, pierwotne atypowe zapalenie płuc), rozstrzenie oskrzeli, choroba legionistów, zakażenia ucha środkowego i zewnętrznego, zapalenie dziąseł, angina Vincenta [27].
Cefalosporyny		Wskazania
Cefepim	ABW = IBW + 0,3 (TBW – IBW) częstość podawania zmieniona na podstawie Cl_{Cr} otyli	Sepsa, ciężkie zapalenie płuc, powikłane zakażenia układu moczowego, zakażenia jamy brzusznej, w tym zapalenie otrzewnej, w skojarzeniu z innym antybiotykiem, jeśli występuje taka konieczność, zakażenia pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych [28].
Cefotaksym	ABW = IBW + 0,3 (TBW – IBW)	Zakażenia dolnych dróg oddechowych: zwłaszcza ostre i przewlekłe zapalenie oskrzeli, bakteryjne, zapalenie płuc, ropień płuc, zakażenia dróg moczowych: np. ostre i przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie pęcherza, bezobjawowy bakteriomocz, niepowikłana rzeżączka w przypadku uczulenia na penicyliny lub oporności (szczepy <i>Neisseria gonorrhoeae</i> wytwarzające penicylinazę), zakażenia w położnictwie i ginekologii [29].
Ceftazydym	dawka na podstawie Cl_{Cr} otyli	Szpitalne zapalenia płuc, zakażenia dolnych dróg oddechowych u pacjentów z mukowiscydozą, bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, przewlekłe ropne zapalenie ucha środkowego, złośliwe zapalenie ucha zewnętrznego, powikłane zakażenia dróg moczowych, powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich [30].
Ceftriakson	ABW = IBW + 0,3 [TBW – IBW]	Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, pozaszpitalne zapalenie płuc, szpitalne zapalenie płuc, ostre zapalenia ucha środkowego, zakażenia w obrębie jamy brzusznej [31].
Cefuroksym	dawka na podstawie Cl_{Cr} otyli	Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, pozaszpitalne zapalenie płuc, szpitalne zapalenie płuc, ostre zapalenia ucha środkowego, zakażenia w obrębie jamy brzusznej [32].
Karbapenemy		Wskazania
Meropenem	dawka na podstawie Cl_{Cr} otyli	Zapalenie płuc, w tym pozaszpitalne i wewnątrzszpitalne zapalenie płuc; zapalenie oskrzeli i płuc w przebiegu mukowiscydozy; powikłane zakażenia układu moczowego; powikłane zakażenia jamy brzusznej; zakażenia śródporodowe i poporodowe [33].
Imipenem	dawka na podstawie Cl_{Cr} otyli	Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej; ciężkie zapalenie płuc, w tym szpitalne i zapalenie płuc związane ze stosowaniem respiratora; zakażenia śródporodowe i poporodowe; powikłane zakażenia układu moczowego; powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich [34].
Fluorochinolony		Wskazania
Ciprofloksacyna	ABW = IBW + 0,45 [TBW – IBW] korekta dawki na podstawie Cl_{Cr} otyli	Zakażenia dolnych dróg oddechowych wywołane przez bakterie Gram-ujemne, zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, zakażenia płucno-oskrzelowe w przebiegu mukowiscydozy lub rozstrzeni oskrzeli, zapalenie płuc [35].
Lewofloksacyna	dawka na podstawie Cl_{Cr} otyli	Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek i powikłane zakażenia układu moczowego, przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego, płucna postać węglik: zapobieganie zakażeniom po kontakcie z bakteriami i leczenie [36].

Antybiotyki aminoglikozydowe		Wskazania
Amikacyna	ABW = IBW + 0,4 (TBW – IBW) 1) Cl _{Cr} otyli >70 ml/min: 15 mg/kg ABW/d <i>iv</i> w dawce pojedynczej lub co 12 h 2) Cl _{Cr} otyli <70 ml/min – 7,5 mg/kg ABW/d <i>iv</i>	Zakażenia szpitalne dolnych dróg oddechowych, w tym ciężkie zapalenie płuc, zakażenia w obrębie jamy brzusznej, w tym zapalenie otrzewnej, powikłane i nawracające zakażenia dróg moczowych, zakażenia skóry i tkanek miękkich, w tym zakażenia ran po oparzeniach, bakteryjne zapalenie wsierdza, pooperacyjne zakażenia w obrębie jamy brzusznej [37].
Gentamycyna	ABW = IBW + 0,4 (TBW – IBW) 1) Cl _{Cr} otyli > 70 ml/min: 2–5 mg/kg ABW/d <i>im</i> w 3–4 dawkach podzielonych 2) Cl _{Cr} otyli – 1 mg/kg ABW/d <i>im</i>	Posocznica i inne ciężkie zakażenia ogólnoustrojowe, zakażenia w obrębie jamy brzusznej: zapalenie otrzewnej, ropnie, zapalenie dróg żółciowych (zwykle w skojarzeniu z metronidazolem lub klindamycyną), zakażenia układu moczowego, zakażenia układu oddechowego, wtórne zakażenia oparzeń oraz ran pourazowych i pooperacyjnych, ciężkie zakażenia u noworodków [38].
Wankomycyna	TBW 15–20 mg/kg TBW/d <i>iv</i>	Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich, zakażenia kości i stawów; poza szpitalne zapalenie płuc, szpitalne zapalenie płuc zakaźne zapalenie wsierdza [39].

ABW (ang. *adjusted body weight*) – skorygowana masa ciała; $ABW = IBW + [C \times (TBW - IBW)]$; C – współczynnik korygujący: 0,2-0,4; Cl_{Cr} – stężenie kreatyniny; Cl_{Cr} – klirens kreatyniny; H – wzrost [m]; IBW (ang. *ideal body weight*) – idealna masa ciała; *iv* – *intravenosus* – podanie dożylnie; *im* – *intramuscularis* – podanie domięśniowe; Kobiety: Cl_{Cr} otyli = $(146 - W) \times (0,287 \times M + (9,74 \times H)) / (51 \times C_{Cr})$; M – masa ciała [kg]; m.c. – masa ciała; Mężczyźni: Cl_{Cr} otyli = $(137 - W) \times (0,285 \times M) + (12,1 \times H) / (51 \times C_{Cr})$; *po* – *per os* – podanie doustne; TBW (ang. *total body weight*) – całkowita masa ciała; W – wiek [lata].

Wchłanianie leku może być też zaburzone w wyniku chorób współistniejących otyłego pacjenta i przyjmowanych leków. Reflaks przełyku występujący u części chorych z otyłością często wymaga terapii, a najczęściej stosowanymi lekami są inhibitory pompy protonowej i leki zobojętniające, które prowadzą do podwyższenia pH w żołądku, co może prowadzić do licznych interakcji. Stwierdzono, że mediana pH żołądka jest wyższa u osób otyłych niż u osób szczupłych ($2,6 \pm 1,6$ vs $1,2 \pm 1,1$; $p < 0,001$), a najniższe pH wydaje się bardziej zmienne w przypadku osób otyłych ($0,2 \pm 4,0$ vs $0,6 \pm 0,1$) [19]. Znaczące różnice w pH przewodu pokarmowego pomiędzy pacjentami z otyłością, a pacjentami bez otyłości mogą prowadzić do zmienności w procesie absorpcji leków, co dodatkowo może wzmocnić potrzebę stosowania środków zobojętniających u osób cierpiących na reflaks [19,20].

Zmiana motoryki przewodu pokarmowego w przypadku otyłości dotyczy m.in. modyfikacji opróżniania żołądka. Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań nie dostarczają jednoznacznych wyników, jednakże wskazują one na tendencję przyspieszania przesuwania pokarmu. Opróżnianie żołądka wydaje się być zwiększone po posiłku stałym lub płynnym w porównaniu do półstałego [20,40]. U pacjentów otyłych objętość pęcherzyka żółciowego w stanie na czczo

jest większa, a jego opróżnianie jest przyspieszone, co może przyczynić się do modyfikacji biodostępności niektórych leków doustnych. Ze względu na obecność zasadowej żółci, która ułatwia rozpuszczanie substancji lipofilowych, proces wchłaniania leku w dwunastnicy może zostać zwiększony [20,41]. U osób otyłych wraz ze spadkiem pH jelita cienkiego, skróceniem pasażu i zwiększoną kurczliwością zarówno jelita cienkiego, jak i żołądka obserwuje się wzrost motoryki żołądka i jelita cienkiego. Ponadto u osób otyłych zaobserwowano wzrost perfuzji jelit, co może przyczynić się do zwiększenia biodostępności leków [3,20]. Badania biodostępności m.in. moksyflokscyny przeprowadzone przez Gouju i wsp. nie wykazały jednak różnic w biodostępności antybiotyku pomiędzy osobami z prawidłowym BMI i otyłymi. Zmiany efektu I przejścia w wątrobie (ang. *the hepatic first pass effect*, HFPE) w przypadku otyłości skupiają się na hipotezie zmniejszenia ekspresji i aktywności CYP3A4, co obniża wpływ HFPE dla leków silnie metabolizowanych. To samo zjawisko obserwowane w jelicie cienkim – upośledzenie HFPE – może prowadzić do wzrostu stężenia leków aktywnych lub redukcji aktywnych metabolitów niektórych pro-leków [20]. Obserwowany w otyłości nadmiar tkanki tłuszczowej, zwłaszcza tej podskórnej, a także zmniejszony

podskórny przepływ krwi potencjalnie obniża lub opóźnia wchłanianie niektórych leków podawanych sc m.in. insuliny [20,42]. Zbyt duże nagromadzenie tkanki tłuszczowej w okolicy pośladowej, u pacjentów z otyłością gynoidalną, może ograniczać skuteczność podania leku drogą domięśniową [18,43]. Istotnym aspektem analizowanym w kontekście farmakokinetyki leków, a szczególnie absorpcji, jest problem występowania interakcji pomiędzy lekami, a składnikami pożywienia, charakterystycznymi dla diety stosowanej przez pacjentów z otyłością. W diecie tej stwierdza się przewagę produktów kwasotwórczych, które zwiększają stopień wchłaniania leków o charakterze kwasowym, jednocześnie zmniejszając wchłanianie leków o charakterze zasadowym.

Dystrybucja

Zmiany u pacjenta z otyłością najbardziej wpływają na dystrybucję leku, co związane jest z tym, że masa tłuszczowa (ang. *Fat Mass*, FM) wzrasta kosztem beztłuszczowej masy ciała (ang. *Lean Body Weight*, LBW). Prowadzi to do istotnego klinicznie wzrostu objętości dystrybucji (V_d) leków o charakterze lipofilowym. V_d jest parametrem, który determinuje dawkę nasycającą leku [18]. Dla leków hydrofilnych parametr V_d tylko nieznacznie wzrasta u osób otyłych [20]. Ponadto objętość dystrybucji wpływa na biologiczny okres półtrwania ($t_{0,5}$), stężenie maksymalne we krwi (C_{max}) oraz stężenie leku w stanie stacjonarnym (C_{ss}) [20]. Zaobserwowano pojedyncze przypadki zmniejszenia przepływu krwi przez tkanki oraz zmian w budowie i funkcjonowaniu serca u osób otyłych, co dodatkowo utrudnia analizę PK leków [18].

W badaniach objętość dystrybucji leku wyrażana jest jako całkowita V_d , która nie uwzględnia masy ciała oraz względna V_d zależna od wagi pacjenta, tak samo jak parametry V_d/TBW (ang. *Total Body Weight*) lub V_d/IBW (ang. *Ideal Body Weight*). Jeśli stosunek V_d/TBW jest podobny w obu grupach badanych (osoby otyłe oraz osoby z prawidłową masą ciała), a lek wykazuje większe powinowactwo do tkanki tłuszczowej, to w celu ustalenia dawki nasycającej powinien być użyty parametr TBW, który zapewni podobną wartość C_{max} w obu grupach. Gdy u osób otyłych występuje duża całkowita V_d wtedy stosunek V_d/TBW jest znacząco niższy niż u osób z prawidłową masą ciała, co oznacza niepełną dystrybucję leku do zwiększonej masy ciała. W takim przypadku wskaźniki IBW lub LBW są lepszymi parametrami dla obliczenia prawidłowej dawki nasycającej

niż TBW. Analizując badania przeprowadzone przez Hanley i wsp. można stwierdzić, że zmiany V_d u osób otyłych są specyficzne dla leku i w większości można je przypisać właściwościom fizykochemicznym danego leku [18].

Metabolizm

Modyfikacje metabolizmu w otyłości polegają głównie na zmianach aktywności oraz ilości enzymów, zarówno pierwszej, jak i drugiej fazy. Możemy wyróżnić kilka głównych czynników, które w istotny sposób wpływają na modyfikację metabolizmu, a jest to wzrost sprzęgania z kwasem glukuronowym i siarkowym, wzrost aktywności CYP 2E1 i CYP 2D6 oraz spadek aktywności CYP 3A4 [16].

CYP 3A4 bierze udział w metabolizmie ponad 45% leków [20]. Według licznych badań w otyłości aktywność enzymu CYP 3A4 spada znacząco, w zależności od substratu od 10 aż do 35% [20]. Aktywność izoenzymu powraca do stanu fizjologicznego po utracie nadmiarowej wagi, co sugeruje, że istnieje mechanizm regulacji ekspresji enzymu stanem zapalnym indukowanym otyłością. Antybiotyki, które są metabolizowane przez CYP3A4 to np. antybiotyki makrolidowe [16].

W przypadku enzymu CYP 2E1 aktywność rośnie u pacjentów z otyłością. Wynika to ze zwiększonej ekspresji tego enzymu, w odpowiedzi na przeładowanie organizmu lipidami. CYP2E1 uczestniczy w reakcji hydroksylacji kwasów tłuszczowych, co oznacza, że poziom enzymu jest ściśle skorelowany z poziomem cholesterolu oraz trójglicerydów. Obserwuje się również wzrost klirensu oraz objętości dystrybucji leków metabolizowanych przez CYP2E1 [20].

W przypadku otyłości w wątrobowym metabolizmie drugiej fazy następuje wzrost sprzęgania z kwasem glukuronowym, co wykazano m.in. dla paracetamolu [20]. Mimo małej ilości badań odnośnie drugiej fazy metabolizmu leków, uznaje się, że u pacjentów chorobliwie otyłych, zwiększa się aktywność leków o niskim współczynniku wątrobowym, co dotyczy leków ulegających glukuronidacji. Natomiast w aspekcie innych reakcji sprzęgania u pacjentów otyłych nadal jest zbyt mało informacji [20].

Wydalenie

Otyłość może wpływać pośrednio na nerki poprzez rozwój ogólnoustrojowego nadciśnienia tętniczego lub cukrzycy, czy w sposób bezpośredni prowadząc do przerostu tkanki tłuszczowej i jej ektopową akumulację

w nerkach. Ekstremalnie wysoka akumulacja lipidów w nerkach powoduje wiele zmian funkcjonalnych i strukturalnych. Mocz jest końcowym produktem ultrafiltracji osocza. Współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR) definiuje się jako objętość osocza, która może zostać całkowicie oczyszczona z substancji w określonym czasie i jest zwykle wyrażana w mililitrach na minutę (ml/min) [44]. U osób otyłych badania wartości GFR wykazały zwiększone, podobne lub obniżone wyniki w porównaniu do osób nieotyłych [18]. Han i wsp.

wykazali, że osoby otyłe wykazują wyższy bezwzględny klirens leku niż osoby zdrowe oraz klirens nie rośnie liniowo do całkowitej masy ciała [45]. Leki charakteryzujące się wydalaniem głównie przez nerki należy określać poprzez rzeczywisty klirens kreatyniny, a nie według wzorów standardowych. Sam klirens nerkowy zwiększa się z powodu wzrostu masy nerek oraz ze względu na zwiększony przepływ krwi przez nerki [46]. Klirens kreatyniny u osób otyłych może być obliczony z następujących wzorów:

1. Zmodyfikowany wzór Cockrofta-Gaulta:

Powszechnie stosowany wzór Cockrofta-Gaulta dostosowuje się dla osób otyłych poprzez stosowanie IBW lub ABW [47].

$$\text{Klirens kreatyniny } \left(\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right) = \frac{(140 - \text{wiek}) \times \text{masa ciała (kg)}}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right)} \times 0,85 (\text{dla kobiet}) [47].$$

2. Wzór MDRD (Modification of Diet in Renal Disease):

$$\text{GFR (ml/min/1,73 m}^2) = 175 \times (\text{kreatynina w surowicy})^{-1,154} \times \text{wiek}^{-0,203} \times 0,742 (\text{dla kobiet}) \times 1,212 (\text{dla rasy czarnej}) [48].$$

3. Wzór CKD-EPI:

$$\text{GFR (ml/min/1,73 m}^2) = 141 \times \min(\text{kreatynina}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{kreatynina}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{wiek}} \times 1,018 (\text{dla kobiet}) \times 1,159 (\text{dla rasy czarnej}) [49].$$

4. Wzór Salazara-Corcorana:

$$\text{Klirens kreatyniny (ml/min)} = \frac{137 \times \text{masa ciała (kg)} \times (0,285 \times \text{wiek} - 0,204 \times \text{masa ciała})}{\text{kreatynina w surowicy (mg/dL)}} [50].$$

5. Wzór Jelliffe:

$$\text{GFR (ml/min/1,73 m}^2) = 175 \times (\text{kreatynina w surowicy})^{-1,154} \times \text{wiek}^{-0,203} \times 0,742 (\text{dla kobiet}) \times 1,212 (\text{dla rasy czarnej}) [48].$$

6. Wzór na eGFR_{cr-cys}:

$$\text{eGFR}_{\text{cr-cys}} = 135 \times (\min(\text{Scr}/\kappa, 1))^\alpha \times (\max(\text{Scr}/\kappa, 1))^{-0,601} \times (\min(\text{CysC}/0,81))^\alpha \times (\max(\text{CysC}/0,81))^{-0,375} \times 0,995^{\text{wiek}} \times 0,969 (\text{dla kobiet}) \times 1,08 (\text{dla rasy czarnej}) [52].$$

Ostatni ze wzorów, eGFRcr-cys, według przewodnika KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2024: *Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease* jest najbardziej skutecznym i dokładnym sposobem wyznaczenia GRF u pacjentów otyłych [53].

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address
✉ Aleksandra Pawska
Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej,
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Rokietnicka 3, 60-806Poznań
☎ (+48) 501 406 945
✉ aleksandrapawska@gmail.com

Piśmiennictwo/References

1. World Obesity Atlas 2023 Press Release: „Economic Impact of Overweight and Obesity to Surpass \$4 Trillion by 2035.” <https://www.worldobesity.org/news/economic-impact-of-overweight-and-obesity-to-surpass-4-trillion-by-2035#:~:text=The%20World%20Obesity%20Atlas%202023,of%20COVID%2D19%20in%202020>. (dostęp: 17.08.2024).
2. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2015 (GBD 2015) Obesity and Overweight Prevalence 1980-2015. Seattle: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME); 2017. https://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy_report/2019/GBD_2017_Booklet.pdf (dostęp: 20.07.2024).
3. European Medicines Agency. Reflection Paper on Investigation of Pharmacokinetics in the Obese Population. 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-investigation-pharmacokinetics-obese-population-scientific-guideline_en.pdf (dostęp: 19.06.2024).
4. Morales Camacho WJ, Molina Díaz JM, Plata Ortiz S, et al. Childhood obesity: aetiology, comorbidities, and treatment. *Diabetes Metab Res.* 2019;35. doi:10.1002/dmrr.3203.
5. Jebeile H, Kelly AS, O'Malley G, Baur LA. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10:351-65. doi:10.1016/S2213-8587(22)00047-X.
6. Fitzsimons KJ, Modder J, Greer IA. Obesity in pregnancy: risks and management. *Obstet Med.* 2009;2:52-62. doi:10.1258/om.2009.090009.
7. Gaillard R, Santos S, Duijts L, Felix JF. Childhood health consequences of maternal obesity during pregnancy: a narrative review. *Ann Nutr Metab.* 2016;69:171-80. doi:10.1159/000453077.
8. Rivera HM, Christiansen KJ, Sullivan EL. The role of maternal obesity in the risk of neuropsychiatric disorders. *Front Neurosci.* 2015;9. doi:10.3389/fnins.2015.00194.
9. Rodriguez A, Miettunen J, Henriksen TB, et al. Maternal adiposity prior to pregnancy is associated with ADHD symptoms in offspring: evidence from three prospective pregnancy cohorts. *Int J Obes.* 2008;32:550-7. doi:10.1038/sj.ijo.0803741.
10. Piché M-E, Poirier P, Lemieux I, Després J-P. Overview of epidemiology and contribution of obesity and body fat distribution to cardiovascular disease: an update. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;61:103-13. doi:10.1016/j.pcad.2018.06.004.
11. Weihrauch-Blüher S, Schwarz P, Klusmann J-H. Childhood obesity: increased risk for cardiometabolic disease and cancer in adulthood. *Metabolism.* 2019;92:147-52. doi:10.1016/j.metabol.2018.12.001.
12. Sturm R, Hattori A. Morbid obesity rates continue to rise rapidly in the United States. *Int J Obes.* 2013;37:889-91. doi:10.1038/ijo.2012.159.
13. Popkin BM, Du S, Green WD, et al. Individuals with obesity and COVID-19: a global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev.* 2020;21. doi:10.1111/obr.13128.
14. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(11):835-64. doi:10.1093/ajhp/zxaa036. PMID: 32191793.
15. Jaźwińska E, Kubiak E, Wiela A. Differences in pharmacokinetics in obesity. Do obese persons require changes in therapeutic schemes? *Adv Clin Exp Med.* 2006;15(4):669-76.
16. Szałek E, Grześkowiak E, Kamińska A. Wpływ otyłości na farmakokinetykę leków. Influence of obesity on the drug pharmacokinetics. *Farm Współ.* 2008;1:147-51.
17. Telessy IG, Buttar HS. Obesity-related alterations in pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs: emerging clinical implications in obese patients - Part I. *Adipobiology.* 2018;9:29. doi:10.14748/adipo.v9.4989.
18. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans: clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49:71-87. doi:10.2165/11318100-000000000-00000.

19. Elias K, Hellström PM, Webb D-L, Sundbom M. Gastrointestinal physiology before and after duodenal switch with comparisons to unoperated lean controls: novel use of the SmartPill wireless motility capsule. *Obes Surg.* 2021;31:3483-9. doi:10.1007/s11695-021-05452-4.
20. Gouju J, Legeay S. Pharmacokinetics of obese adults: not only an increase in weight. *Biomed Pharmacother.* 2023;166:115281. doi:10.1016/j.biopha.2023.115281.
21. Zasady Postępowania w Nadwadze i Otyłości w Praktyce Lekarza Rodzinnego: Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej oraz Polskiego Towarzystwa Badań Nad Otyłością. 2017. s.47.
22. Torliński T, Janicki PK. Clinical pharmacology of anesthetics in obesity. *Anes Rat.* 2008;1;27-34.
23. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Ampicillin Adamed. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/43622/characteristic>. (dostęp: 17.08.2024).
24. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Co-amoxiclav Bluefish. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/21926/characteristic>. (dostęp: 17.08.2024).
25. Peryt B. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Debecylina <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/1720/characteristic> (dostęp: 17.08.2024).
26. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Piperacillin/Tazobactam. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/29409/characteristic> (dostęp: 17.08.2024).
27. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Erythromycinum TZF. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/2259/characteristic> (dostęp: 17.08.2024).
28. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Cefepime Panpharma. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/31082/characteristic> (dostęp: 17.08.2024).
29. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Cefotaxim-MIP. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/12346/characteristic> (dostęp: 17.08.2024).
30. Peifer-Gorges DS. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Ceftazidim MIP Pharma. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/33821/characteristic> (dostęp: 17.08.2024).
31. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Ceftriaxone TZF. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/42585/characteristic> (dostęp: 17.08.2024).
32. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Cefuroxim-MIP. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/9817/characteristic> (dostęp: 17.08.2024).
33. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Meropenem Kabi. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24536/characteristic> (dostęp: 17.08.2024).
34. Cieslak K. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Imipenem/Cilastatin Kabi. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/23301/characteristic> (dostęp: 17.08.2024).
35. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Ciprofloxacinum Baxter. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/18540/characteristic> (dostęp: 17.08.2024).
36. Wiczorek I. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Levoxa. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/23413/characteristic> (dostęp: 17.08.2024).
37. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Amikacin B. Braun. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/25693/characteristic> (dostęp: 17.08.2024).
38. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Gentamicin B. Braun. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/22360/characteristic> (dostęp: 17.08.2024).
39. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Vancomycin Sandoz. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/23022/characteristic> (dostęp: 17.08.2024).
40. Hebbard GS, Sun WM, Bochner F, Horowitz M. Pharmacokinetic considerations in gastrointestinal motor disorders. *Clin Pharmacokinet.* 1995;28:41-66. doi:10.2165/00003088-199528010-00005.
41. Di Ciaula A, Wang DQ, Portincasa P. Gallbladder and gastric motility interplay in gallstone disease. *Curr Med Chem.* 2019;26:3621-42. doi:10.2174/0929867324666170908121351.
42. Gerhart JG, Balevic S, Sinha J, et al. Characterizing pharmacokinetics in children with obesity—physiological, drug, patient, and methodological considerations. *Front Pharmacol.* 2022;13:818726. doi:10.3389/fphar.2022.818726.
43. Książczyńska D, Szandrak M, Merwid-Łąd A, Trocha M, Szelaż A. Otyłość jako czynnik modyfikujący farmakokinetykę leków. In: *Farmakokinetyka kliniczna*. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 2010. p. 97-114.
44. Koch VH. Obesity facts and their influence on renal function across the life span. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:704409. doi:10.3389/fmed.2021.704409.
45. Han PY, Duffull SB, Kirkpatrick CMJ, Green B. Dosing in obesity: a simple solution to a big problem. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;82(5):505-8. doi:10.1038/sj.clpt.6100381.
46. Leykin Y, Miotto L, Pellis T. Pharmacokinetic considerations in the obese. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2011;25(1):27-36. doi:10.1016/j.bpa.2010.12.002.
47. Cockcroft DW, Gault H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41. doi:10.1159/000180580.

48. Levey AS. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461. doi:10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002.
49. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
50. Salazar DE, Corcoran GB. Predicting creatinine clearance and renal drug clearance in obese patients from estimated fat-free body mass. *Am J Med.* 1988;84(6):1053-60. doi:10.1016/0002-9343(88)90310-5.
51. Jelliffe RW. Creatinine clearance: bedside estimate. *Ann Intern Med.* 1973;79(4):604. doi:10.7326/0003-4819-79-4-604.
52. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med.* 2012;367(1):20-9. doi:10.1056/NEJMoa1114248.
53. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, et al. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2024;105(Supplement 1). doi:10.1016/j.kint.2023.10.018.