

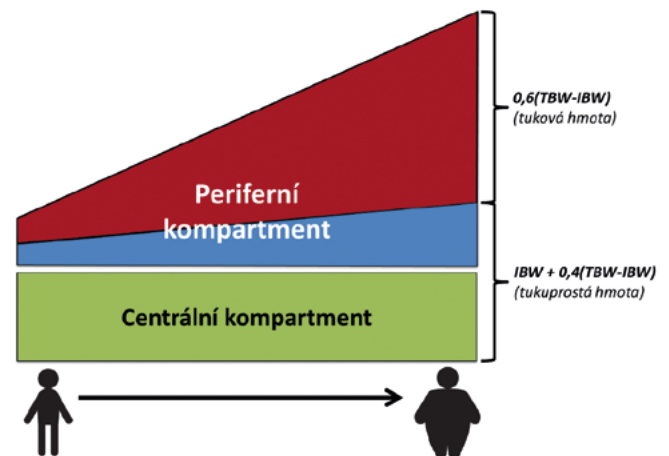
s obezitou 3. stupně je jeho využití problematické. Paradoxy, ke kterým při dávkování léčiv docházíme, lze ilustrovat třeba na příkladu tak běžného léku, jako je paracetamol. Terapeutická dávka je 10–15 mg/kg (3). Běžně se uvádí, že pacienti s váhou nad 50 kg při užití jedné 500 mg tablety (tj. < 10 mg/kg) nedosahují efektivních hladin pro analgetický účinek. Stejně tak při váze pacienta nad 100 kg při omezení max. jednotlivé dávky na 1 000 mg nemůžeme dosáhnout terapeutického dávkování, pravděpodobně však nebudeme riskovat hepatotoxicitu při zvyšování dávek na 10 mg/kg u pacienta s vyšším stupněm obezity. Obeztní pacienti tak mohou být tímto lékem poddávkováni (4, 5). Farmakokinetické studie, které by bezpečně určily způsob úpravy dávek u těchto pacientů, jsou však pro většinu léčiv nedostatečné. Tento text se zabývá změnami farmakokinetiky u obeztních pacientů a snaží se uvádět konkrétní příklady, u kterých můžeme na základě dostupných údajů tyto změny charakterizovat.

Farmakokinetiku léčiva, tedy jeho pohyb v organismu, lze rozdělit na absorpci, distribuci, metabolismus a eliminaci. Pro matematický popis farmakokinetických dějů zavádíme pojmy distribuční objem (Vd) a clearance (CL). Vzhledem k tomu, že oba tyto primární farmakokinetické parametry jsou v zásadě nezávislé a mohou být obezitou do různé míry ovlivněny, nastává řada různých možností, jak může být farmakokinetika konkrétního léčiva u obeztních pacientů odlišná od neobeztních. Z praktických důvodů odvozujeme u obeztních pacientů různé dávkovací hmotnosti, podle kterých na základě dostupných údajů o změně farmakokinetiky dané léčivo dávkujeme buď podle TBW (total body weight, celková tělesná hmotnost), nebo ABW (adjusted body weight, upravená tělesná hmotnost pro léčiva, která se omezeně distribuují do tukové tkáně). Pro úplnost uvádíme rovněž IBW (ideal body weight, ideální tělesná hmotnost), což je hodnota odvozená podle různých vzorců (nejčastěji dle Devina, viz Tab. 1) a původně byla určena k odhadu vztahu mezi tělesnou hmotností a mortalitou. Jelikož výpočet IBW vychází z tělesné výšky, bude jeho využití problematické u pacientů s extrémními odchylkami tělesného vzrůstu (především pro pacienty malého vzrůstu) (6). Porovnání vývoje TBW, ABW a IBW při vzrůstající hmotnosti u muže vysokého 175 cm znázorňuje graf 1. Jak již bylo uvedeno Vd a CL mohou být ovlivněny obezitou do různé míry, proto může rovněž nastat situace, kdy dávkujeme jednotlivou/nasycovací dávku podle jiné hmotnosti než dávky udržovací.

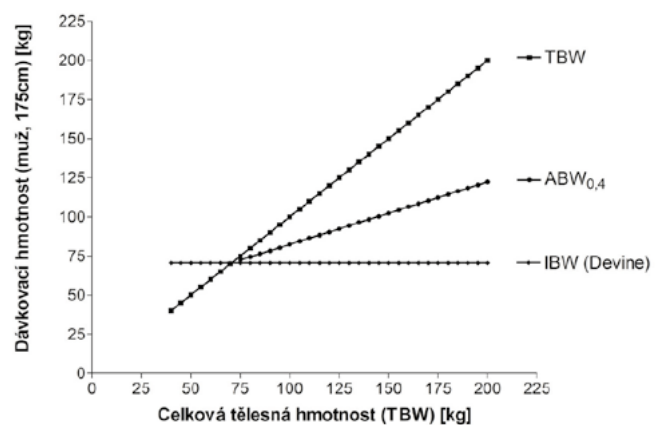
Samotné využití IBW pro dávkování léčiv je většinou nevhodné, protože v tomto případě dva pacienti o stejné výšce vždy dostanou stejnou dávku léčiva, nehledě na hmotnost (7). Význam IBW však tkví v odvozování ABW, která je charakterizována jako IBW a určité procento z rozdílu TBW a IBW. Toto procento se může u jednotlivých léčiv lišit, nejčastěji se však udává 40 % ($ABW_{0,4}$). Dalším deskriptorem upravené tělesné hmotnosti je tukuprostá váha (lean body weight, LBW), která využívá výšky, váhy, pohlaví a BMI ke stanovení hmotnosti, která zahrnuje extracelulární tekutinu, kostní a svalovou tkáň a vitální orgány. Nejnovější modifikace výpočtu z roku 2005 je uvedena v Tab. 1 (7).

Tělesné složení u obeztních pacientů lze kromě využití váhy a výšky posoudit přesněji pomocí měření tělesných kompartmentů metodami bioelektrické impedance, hydrodenzitometrie či duální rentgenové absorp-

Obř. 1. Schematické znázornění tělesného složení u pacientů podle BMI. Na schématu je patrné, že relativní množství tuku v těle stoupá rychleji, než množství tukuprosté váhy



Graf 1. Různé dávkovací hmotnosti u muže měřícího 175 cm. TBW – celková tělesná hmotnost; IBW – ideální tělesná hmotnost podle vzorce Devina et al.; $ABW_{0,4}$ – upravená tělesná hmotnost = $IBW + 0,4(TBW-IBW)$



ciometrie. Tyto metody by jistě pomohly zpřesnit představu o změnách distribuce léčiva na základě tělesného složení obeztních pacientů, doposud však nejsou rutinně využívány ke sledování farmakokinetiky léčiv a publikované studie o vlivu obezity na změny farmakokinetiky tak zpravidla vyvozují závěry na základě BMI nebo výše uvedených dávkovacích hmotností.

Změny farmakokinetiky na úrovni absorpce

Absorpce perorálních léčiv je u obeztních pacientů relativně málo ovlivněna (1), při přidružených chorobách, jako je diabetes mellitus, však může docházet k opožděnému vyprazdňování žaludku a tedy k pozdějšímu nástupu účinku např. analgetik (8). Pro stručnost zde neuvádíme rozsáhlou problematiku změn absorpce léčiv po bariatrických výkonech.

Při podání intramuskulárních injekcí obeztním pacientům může dojít k aplikaci léku do tukové tkáně místo do svalu. V případě pacientů s $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ je i. m. aplikace do aplikace do gluteální oblasti v podstatě nemožná a dochází vždy k s.c. podání (9, 10). U některých léků může aplikace do méně prokrvené tukové tkáně vést k pomalejšímu uvolňování a stabilnějším hladinám. Klinická praxe podání depotních antipsychotik svědčí pro jejich adekvátní účinnost i přes pravděpodobné s.c. podání, popsána byla např. srovnatelná účinn-