

**Tab. 1.** Vybrané dávkovací hmotnosti využívané k popisu farmakokinetiky léčiv (podle (7, 18))

Zkratka	Popis	Výpočet
TBW	celková tělesná hmotnost	
IBW	ideální tělesná hmotnost (Devine)	muži: IBW (kg) = 49,4 + 0,89 × (výška v cm – 152,4) ženy: IBW (kg) = 45,4 + 0,89 × (výška v cm – 152,4)
ABW	upravená tělesná hmotnost	ABW (kg) = IBW + C × (TBW – IBW)
LBW	tukuprostá váha	muži: LBW (kg) = 9270 × TBW/6680 + 216 × BMI ženy: LBW (kg) = 9270 × TBW/8780 + 244 × BMI

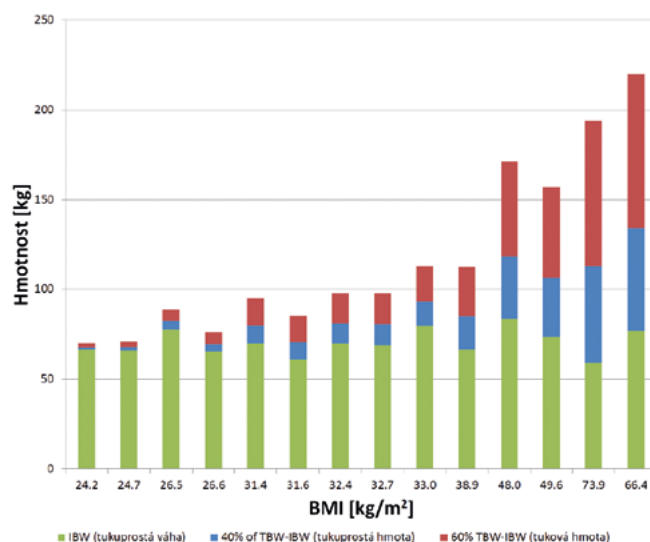
C = korekční faktor specifický pro konkrétní léčivo (nejčastěji 0,4), BMI – body mass index

nost depotního aripiprazolu u obézních a neobézních pacientů (11). Naopak v případě vakcinace proti HBV vede podání do podkožního tuku ke slabší imunitní odpovědi a vyšší četnosti lokálních reakcí. Je doporučeno podávat tyto vakcíny do deltoidního svalu, nicméně i zde se u obézních pacientů kumulují velké množství tuku a při použití standardně dlouhých jehel není možné vakcínu do svalu podat. Další faktory, které ovlivňují množství tuku nad svalovou tkání, jsou věk (větší množství u starších pacientů) a pohlaví (u žen je větší poměr tuku ke svalové tkáni než u mužů) (12, 13).

## Změny farmakokinetiky na úrovni distribuce – role distribučního objemu (Vd)

Distribuční objem léčiva (Vd) je fiktivní objem, ve kterém by bylo třeba léčivo rozpustit, aby bylo dosaženo stejné koncentrace, jako je koncentrace změřená v plazmě. Poskytuje nám obraz rozsahu distribuce léčiva do extravaskulárního prostoru. Léčiva s významnou distribucí mimo krevní oběh mají větší Vd, jeho hodnota však neposkytuje přesnou informaci o skutečných místech, kde se léčivo koncentruje. Tento nedostatek komplikuje odhad správného dávkování u obézních pacientů. Prostupnost léčiv různými tkáněmi se může dle vlastností léčiva lišit, a rozdílné plazmatické koncentrace léčiva se nemusí promítnout do rozdílu ve tkáňové koncentraci (7, 14). Tuková tkáň u neobézního člověka tvoří cca 20 % tělesné váhy (15). Přestože s nárůstem tělesné hmotnosti stoupá jak množství tuku, tak tukuprosté tkáně, je tento vzestup pro tukovou tkáň výraznější a obézní jedinci mají tedy relativně vyšší množství tuku a relativně menší množství tukuprosté tkáně vzhledem k celkové tělesné hmotnosti (viz Obr. 1. a Graf 2). Je však vždy třeba mít na paměti, že při nárůstu hmotnosti stoupá do určité míry rovněž velikost hydrofilního kompartmentu (16). Vd může být stanoven jako absolutní hodnota bez korekce na váhu, případně vyjádřen jako Vd/TBW nebo Vd/IBW. Posouzení těchto korigovaných hodnot pak může vést k odhadu distribuce do nadbytečné váhy. V praxi se zdá, že pro středně až významně lipofilní léčiva je vhodným parametrem pro odhad Vd deskriptor zahrnující tukovou tkáň (TBW, ABW, BMI) (7).

Distribuce je dále ovlivněna krevním průtokem tkáněmi a vazbou na plazmatické bílkoviny. Perfúze tkání může být u obézních jedinců snížena a krevní průtok je ovlivněn také kardiovaskulárními změnami (7). U pacientů s obezitou 3. stupně bylo popsáno snížení krevního průtoku v přepočtu na gram tukové tkáně ve srovnání s pacienty s nižšími stupni obezity nebo neobézními. S tíží obezity koreluje i redukce srdečního výdeje (1). Při pomalejším průtoku krve tkání lze očekávat delší dobu do dosažení rovnováhy koncentrací léčiva mezi krví a tkání, prodlouží se tedy distribuční fáze – to může vést k problémům např. při interpretaci plazmatických hladin léčiv (pokud je hladina nabraná příliš brzy po podání léku). Obezita pravděpo-

**Graf 2.** Odhad tělesného složení na základě vypočítaných dávkovacích hmotností u mužů (vpravo čtyři pacienti s obezitou 3. stupně). Náhodně vybraní pacienti z několika oddělení Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

dobně nemá vliv na vazbu léčiv na albumin, data ohledně vazby na  $\alpha 1$  kyselé glykoproteiny jsou nejednoznačná (1, 7, 17).

Např. Hollenstein et al. zjistili v jednodávkové studii, že u obézních subjektů dochází k pomalejší distribuci ciprofloxacinu do intersticiální tekutiny. Při dávkě vztažené k TBW bylo po jednorázovém i.v. podání dosaženo obdobných koncentrací v měkkých tkáních jako u neobézních, zatímco plazmatické koncentrace byly signifikantně vyšší (14). Ciprofloxacin má krátký poločas a při dávkování 2x denně dochází k vyloučení téměř celé dávky v jednom dávkovacím intervalu. Nelze tedy mluvit o ustáleném stavu a riziko kumulace (při normálních renálních funkcích) je malé. Na základě zmíněné studie lze říci, že relativní Vd/kg je u obézních sice menší, nicméně vzhledem k pomalejší distribuci do tkání je větší část léčiva vyloučena přímo z krve, aniž by tak došlo k jeho distribuci do intersticiální tekutiny. Dávkování na TBW tedy může zajistit adekvátní efekt ve tkáních, otázkou je však bezpečnost léčby, jelikož zvýšená plazmatická koncentrace může zvýšit riziko nežádoucích účinků, zejména neurologických, kardiálních a gastrointestinálních. Dostupná doporučení tedy navrhují dávku na horní hranici dávkovacího rozmezí (400 mg à 8 h)(18).

Navíc lze předpokládat, a podporují to i výzkumy klidového energetického výdeje obézních pacientů, že množství tukové a netukové tkáně může být u různých obézních pacientů výrazně rozdílné (19). V případě, že pacient je plně soběstačný a schopen delší chůze, lze předpokládat velkou hmotu svalové tkáně. U takového pacienta budou např. při standardním dávkování nižší hladiny digoxinu a bude déle trvat, než se