

ustálí (déle budou stoupat), protože digoxin se váže extenzivně právě na svalovou tkáň a jeho  $V_d$  koreluje lépe s IBW či LBW než s TBW (20, 21). Naopak pokud je pacient upoután na lůžko, není schopen vertikalizace a pro obezitu ztratil sebeobslužnost, lze předpokládat, že ztratil velké množství svalové tkáně, a proto i distribuční objem pro digoxin u něj bude daleko menší. Skutečnost, že obézní pacienti mohou mít i při stejných antropometrických hodnotách výrazně rozdílné tělesné složení, může částečně vysvětlovat vyšší variabilitu plazmatických hladin některých léčiv u obézních pacientů (22).

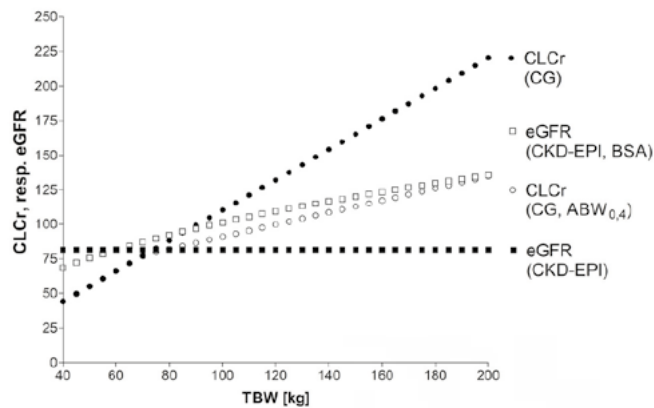
Změny  $V_d$  u obézních jsou důležité především pro stanovení nasycovací dávky, což bude mít největší význam u léčiv podávaných v akutní situaci. Mezi léčiva, u kterých je vhodné z tohoto důvodu nasycovací dávku upravit, patří např. fenytoin – vysoce lipofilní látka s velkou afinitou k tukové tkáni, v níž se kumuluje a vytváří depo. Je doporučeno nasycovací dávku určit jako  $IBW + 1,33 \times (TBW - IBW)$ , tedy z dávkovací hmotnosti, která přesahuje TBW (23). Podání nasycovací dávky zohledňující TBW se využívá např. u bolusových dávek benzodiazepinů podávaných v anesteziologii (24). Americká asociace klinické onkologie doporučuje pro stanovení dávky chemoterapie, s výjimkou vybraných léčiv (karboplatina, bleomycin, vinkristin), využít pro výpočet tělesného povrchu (BSA) TBW, zejména v režimech s kurativním záměrem (25). Z TBW odvozujeme též úvodní dávku vankomycinu (s doporučením zvážit zastropování na max. 2,5 g) (18), zatímco pro aminoglykosidová antibiotika amikacin a gentamicin využíváme  $ABW_{0,4}$  (1). Příkladem léčiva, jehož dávku je vhodné odvodit z IBW, je theofylin, u nějž nedochází k distribuci do tukové tkáně (1, 3).

$V_d$  nekoreluje vždy s mírou lipofilnosti léčiva (1, 15, 26). Kromě výše uvedeného digoxinu, kde dávka koreluje spíše s množstvím svalové tkáně než s TBW, je dalším příkladem např. takrolimus. Dávkování dle TBW u obézních pacientů po transplantaci ledviny může vést k překročení doporučené plazmatické koncentrace. Přestože se jedná o vysoce lipofilní léčivo, ve velké míře se váže na erytrocyty a relativně vysoká koncentrace tedy zůstává i v krevním oběhu (27).

## Změny farmakokinetiky na úrovni eliminace – role clearance (CL)

Přestože by se mohlo zdát, že obezita ovlivňuje především distribuční objem a nikoliv clearance, není tomu tak. Clearance je farmakokinetický parametr popisující množství krve očištěné od léčiva za jednotku času. Jedná se o klíčový parametr pro stanovení udržovací dávky. Závisí především na krevním průtoku eliminačními orgány a schopností orgánu eliminovat léčivo. Clearance většiny léčiv je zprostředkována játry a ledvinami. Tuková tkáň samotná se na metabolismu ani exkreci léčiv většinou nepodílí (15), ale obezita je spojována s nealkoholickou steatózou jater (NAFLD, až 20 % případů) a nealkoholickou steatohepatitidou (NASH, až 50 % případů). Tuková infiltrace může přispět k ovlivnění aktivity enzymů I. a II. fáze metabolismu léčiv (tedy oxidace a konjugace) (16) a rovněž může snížit průtok krve játry (7), což by mohlo ovlivnit clearance léčiv s vysokým extrakčním koeficientem. Na druhou stranu díky zvýšenému objemu krve a zvýšenému srdečnímu výdeji se nemusí tento efekt projevit (16). Dále se předpokládá, že játra tvoří relativně konstantní podíl tukuprosté váhy (26). Jejich objem tedy bude u obézních zvětšen, ale nikoliv proporčně k celkové tělesné hmotnosti. Tyto změny jsou rovněž závislé na době trvání obezity, v časných

**Graf 3.** Odhad renálních funkcí dle různých rovnic pro modelový příklad bílého muže, který měří 175 cm a jeho hladina kreatininu je 90  $\mu\text{mol/L}$ : plné čtverce = CKD-EPI normalizovaná na tělesný povrch ( $\text{mL/min}/1,73\text{m}^2$ ); prázdné čtverce = CKD-EPI s přihlednutím k tělesnému povrchu ( $\text{mL/min}$ ); je vidět, že rovnice CKD-EPI přepočítaná na BSA a rovnice Cockrofta-Gaulta, do které byla dosazena upravená dávkovací hmotnost, poskytují velice podobné výsledky, zatímco neupravená rovnice podle Cockrofta-Gaulta vede k nereálným hodnotám clearance u obézních pacientů



fázích se uplatní spíše vzestup objemu krve a srdečního výdeje s udržením nebo zvýšením clearance, zatímco v pozdějších fázích se projeví efekt NAFLD/NASH a clearance se sníží (28). Hodnocení dopadu těchto změn v konkrétní klinické situaci je obtížné, protože výsledky běžně dostupných biochemických vyšetření nekorelují se schopností jater metabolizovat léčiva a nelze tedy jednoduše ověřit funkční stav jater (1). Léčiva mohou být enzymaticky nejen eliminována, ale rovněž aktivována, případně vznikají metabolity zodpovědné za vedlejší účinky léčiv. Navíc enzymy I. a II. fáze metabolismu mohou být ovlivněny rozdílnou měrou, stejně jako transportní proteiny, které hrají rovněž v eliminaci některých léčiv výraznou roli. Z uvedeného vyplývá, že je třeba se vždy seznámit s konkrétním léčivem a jeho metabolismem, abychom byli schopni se v konkrétní situaci zorientovat.

Pokud jde o enzymy I. fáze metabolismu, bylo popsáno signifikantní zvýšení aktivity CYP2E1 závislé na vzrůstající hmotnosti. Tento isoenzym je zodpovědný za metabolismus pouze cca 5 % léčiv, mezi léčiva se zdokumentovanými změnami metabolismu u obézních patří např. inhalční anestetika sevofluran a enfluran (16). Dále byla ve studiích popsána tendence ke snížení aktivity CYP3A4 a možné zvýšení clearance léčiv metabolizovaných enzymy CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6, i když ve většině případů nebyly výsledky statisticky významné a v úvahu je třeba vzít také další faktory, jako nikotinismus ovlivňující CYP1A2 nebo genetický polymorfismus ovlivňující aktivitu CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6 (16). Větší význam má zvýšená aktivita enzymů II. fáze metabolismu – glukuronidace a sulfatace v závislosti na vzestupu TBW (7, 29), případně snížená eliminace vzniklých glukuronidů (popsána např. pro morfin) (30).

Co se týče vlivu obezity na funkci ledvin, dochází u obézních ke zvětšení hmoty ledvin a zvýšení renálního průtoku. Dochází ke glomerulární hyperfiltraci a byl popsán trend k vyšším hodnotám eGFR, podobně jako v časných stádiích diabetické nefropatie. Pravděpodobně je zvýšena též tubulární sekrece, o vlivu obezity na tubulární reabsorpci není dostatek údajů (16). Při delším trvání obezity se může rozvinout naopak chronická renální insuficience (28). Donedávna běžně využívaná rovnice k výpočtu clearance kreatininu dle Cockrofta a Gaulta (CG) je obecně považována za nepřesnou mj. z důvodu nadhodnocování clearance u obézních pacientů při využití