

**Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu**

**Otyłość jako czynnik zmieniający
farmakokinetykę leków.**

Autor: mgr farm. Natalia Stawicka

Kierownik specjalizacji: mgr farm. Paulina Gieremek
specjalista farmacji klinicznej

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z zakresu farmacji klinicznej.

Poznań 2025

Istotą otyłości jest wzrost masy ciała znacząco ponad normę w konsekwencji nieprawidłowego i nadmiernego nagromadzenia tkanki tłuszczowej w ciele człowieka. Światowa organizacja zdrowia WHO uznała otyłość jako chorobę przewlekłą, będącą jedną z największych zagrożeń XXI wieku, która dotyczy zwłaszcza krajów rozwiniętych. W Polsce częstotliwość występowania otyłości wynosi ok 20% populacji wśród osób dorosłych [1,2].

Ze względu na etiologię otyłość dzielimy na pierwotną i wtórną. Otyłość pierwotna występuje przy dodatnim bilansie energetycznym, kiedy to ilość dostarczanych kalorii przewyższa zapotrzebowanie energetyczne organizmu. Nie jest wynikiem chorób współistniejących, lecz efektem złego odżywiania i braku aktywności fizycznej. Natomiast otyłość wtórna związana jest dodatkowo z przebiegiem chorób endokrynologicznych (niedoczynność tarczycy, zespół Cushinga), chorób organicznych podwzgórza, chorób przysadki, czy stosowaniem niektórych leków np. glikokortykosteroidów, neuroleptyków, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Natomiast ze względu na umiejscowienie tkanki tłuszczowej otyłość klasyfikujemy na brzuszną (centralną), gdzie nagromadzenie tkanki tłuszczowej występuje w okolicy tułowia i jamy brzusznej oraz gynoidalną (pośladkowo - udową), która występuje w obrębie ud i bioder [1,3].

Otyłość jest czynnikiem predysponującym do występowania wielu chorób takich jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu II, choroba niedokrwienna serca, zwyrodnienie stawów, żylaki kończyn dolnych, żylna choroba zakrzepowo - zatorowa, bezdech senny, dna moczanowa, refluks, zaparcia, nowotwory jelita grubego [1].

Stopień otyłości określamy przy użyciu wskaźnika masy ciała BMI, którego norma u osób zdrowych wynosi 19-25 kg/m², natomiast u osób otyłych przekracza 30 kg/m². Odmienny skład ciała u osób otyłych, a także zróżnicowane właściwości

leków utrudniają stworzenie uniwersalnych zasad, które pozwoliłyby określić dawkę leku dla każdego pacjenta. W celu skorygowania dawkowania leków w otyłości należy uwzględnić nie tylko nadmierną masę ciała pacjenta, lecz także właściwości fizykochemiczne substancji czynnej oraz szlak jej przemian metabolicznych w organizmie [4,7]. Otyłość wykazuje wpływ na farmakokinetykę leku szczególnie w procesie dystrybucji i eliminacji. Nie wykazano natomiast znaczącego wpływu na proces wchłaniania leków [4]. Mimo to możliwe są interakcje pomiędzy składnikami pożywienia charakterystycznego dla ludzi otyłych a wchłanianiem leków po podaniu doustnym. Pokarm często zmniejsza lub opóźnia wchłanianie leków, a wolniejsza perystaltyka przewodu pokarmowego u osób otyłych wydłuża czas opróżniania żołądka oraz jelit, co może wpływać na rozpuszczenie większej ilości substancji czynnej, wchłanianie leku, czy interakcje ze składnikami pożywienia [1,5].

Dystrybucja leku to proces rozmieszczenia wchłoniętej substancji leczniczej w organizmie. Po rozmieszczeniu leku w układzie krwionośnym ulega on dalszej dystrybucji do przestrzeni międzykomórkowych, a dalej do wnętrza komórek. Penetracja leku uzależniona jest głównie od stopnia ukrwienia, przepuszczalności błon, powinowactwa do tkanek. Ze względu na słabe ukrwienie tkanki tłuszczowej przenikanie leku odbywa się wolniej [1,5].

Parametrem charakterystycznym dla procesu dystrybucji jest objętość dystrybucji (V_d) oraz współczynnik dystrybucji (Δ'). Objętość dystrybucji to hipotetyczna objętość płynów, w których lek w stanie stacjonarnym miałby stężenie podobne jak we krwi. Wartość objętości dystrybucji informuje o rozmieszczeniu leku w organizmie i waha się w granicach 3-5 l. Oznacza to, że lek zostaje w łożysku naczyniowym do wartości bliskich masie ciała, co oznacza silne wiązanie leku z tkankami np. z tkanką tłuszczową oraz kumulację leku w narządach wewnętrznych. Wpływa też na okres półtrwania i czas działania leku.

Substancje czynne rozpuszczalne w tłuszczach z łatwością przenikają przez błony komórkowe, by zostać uchwycone przez tkankę tłuszczową, natomiast hydrofilne są rozpuszczone w pozostałych tkankach [1,5,6]. Otyłość związana jest nie tylko z nadmierną ilością tkanki tłuszczowej, lecz także ze zwiększeniem beztłuszczowej masy ciała oraz objętości krwi jako następstwo hipertrofii narządów wewnętrznych. Wszystko to powoduje wzrost objętości dystrybucji leku. U tych osób substancje lipofilne (np. sufentanyl) łatwo gromadzą się w tkance tłuszczowej, co może zwiększać ich objętość dystrybucji. Nie jest to jednak reguła. Natomiast w przypadku leków słabo i umiarkowanie lipofilnych nie wykazano istotnego wpływu otyłości na objętość dystrybucji. Leki silnie lipofilne jak np. benzodiazepiny, które cechują się dużą dystrybucją w tkance tłuszczowej i które mogą ulegać kumulacji, powinny być stosowane w dawce ustalonej na podstawie masy ciała pacjenta. Natomiast leki o niewielkim powinowactwie do tkanki tłuszczowej (np. salicylany) powinno się podawać w dawce zgodnej z idealną masą ciała. Wyjątkiem są glikokortykosteroidy, które cechują się dużą lipofilnością, lecz niewielką penetracją do tkanki tłuszczowej, przez co ich V_d nie zmienia się u osób otyłych [5,8,10]. Podobna sytuacja dotyczy β -adrenolityków (propranolol, bisoprolol), które przez obecność grupy zasadowej nie ulegają kumulacji w tkankach tłuszczowych mimo swojej lipofilności [1].

Ogromny wpływ na metabolizm i działanie ma rozmieszczenie leku w ustroju poprzez jego wiązanie z białkami. Jedynie niezwiązana z białkiem część leku ulega dystrybucji, przenika do tkanek, działa i ulega eliminacji. Frakcja leku związana z białkiem jest rodzajem rezerwy, z której substancja jest uwalniana w miarę obniżenia się wolnej części leku w organizmie. Nadmierna ilość tłuszczu zwierzęcego w pożywieniu zmniejsza wiązanie leku z białkami, co powoduje wzrost stężenia wolnej, aktywnej farmakologicznie ilości leku. W efekcie obserwujemy nasilone działanie leku, wzrost toksyczności i działań

niepożądanych, ale także skrócenie czasu działania leku poprzez przyspieszoną eliminację niezwiązaną z białkiem części substancji leczniczej [9].

Na proces eliminacji leku w żywym organizmie składa się metabolizm i wydalanie. Metabolizmem określamy wszystkie przemiany biochemiczne leku. Zachodzą one głównie w wątrobie z udziałem enzymów układu mikrosomalnego hepatocytów. Do reakcji pierwszej fazy zaliczamy reakcję utleniania, redukcji i hydrolizy. Prowadzą one do aktywacji leku lub jego unieczynnienia. Natomiast na reakcję drugiej fazy składają się: acetylacja, alkilacja oraz sprzęganie z kwasem glukuronowym, glutaminowym, siarkowym i aminokwasami. Prowadzą one do utworzenia związku farmakologicznie nieaktywnego w celu wydalania go z organizmu [1,11].

Istotny wpływ na metabolizm leku w ustroju u osób z otyłością ma:

- wzrost aktywności dehydrogenazy urydyno-dwu-fosfoglukuronowej (reakcja z kwasem glukuronowym)
- wzrost aktywności kinazy adenililosiarczanowej (reakcja z kwasem siarkowym)
- wzrost aktywności enzymu CYP2E1
- spadek aktywności enzymu CYP3A4

Wzrost aktywności P-450 CYP2E1 u osób otyłych powoduje zmniejszoną skuteczność jego substratów tj, paracetamolu, halotanu, enfluranu, sewofluranu. Natomiast zmniejszona biotransformacja leków w przypadku metabolizmu przez P-450 CYP3A4 zwiększa ich działanie toksyczne. Częściej występują wtedy działania niepożądane po statynach, benzodiazepinach, makrolidach czy lekach przeciwwirusowych [5]. Zwiększona filtracja nerkowa w otyłości przy niewielkiej różnicy w wartości objętości dystrybucji i zwiększonym klirensie kreatyniny powoduje przyspieszenie eliminacji leku z organizmu. Zatem niedostosowanie

dawki leku do masy ciała pacjenta może skutkować subterapeutycznym stężeniem substancji czynnej w ustroju.

Szybkość eliminacji leku z organizmu najlepiej charakteryzuje biologiczny okres półtrwania $t_{0,5}$. Jest to czas, po upływie którego stężenie leku we krwi zmniejszy się o połowę. Parametr ten pozwala precyzyjnie określić dawkowanie oraz tempo eliminacji. Na wartość $t_{0,5}$ wpływa objętość dystrybucji oraz klirens leku. $T_{0,5}$ leków charakteryzujących się słabą lub średnią lipofilnością zwykle nie ulega zmianom u osób otyłych (tabela 1). Natomiast w przypadku leków o dużej lipofilności ulega znacznemu wydłużeniu (tabela 2) [5,12,13].

Tabela 1

Lek	$T_{0,5}$ nieotyli [h]	$T_{0,5}$ otyli [h]
Gentamycyna	2,2	2,2
Tobramycyna	2,1	1,9
Amikacyna	2,2	2,0
Lit	25,6	18,7
Wankomycyna	7,2	3,3
Glibenklamid	15,2	10,0

Tabela 1. Biologiczny okres półtrwania wybranych leków o słabej lub umiarkowanej lipofilności u osób otyłych i nieotyłych.

Tabela 2

Lek	T _{0,5} nieotyli [h]	T _{0,5} otyli [h]
Diazepam	40,0	95,0
Fenytoina	12,0	19,9
Werapamil	3,6	10,1

Tabela 2. Biologiczny okres półtrwania wybranych leków o znacznej lipofilności u osób otyłych i nieotyłych.

Otyłość wywołuje szereg istotnych zmian w farmakokinetyce leków, głównie na etapie dystrybucji, metabolizmu i eliminacji. Całokształt zmian zachodzących w organizmie u osób z otyłością może w istotny sposób wpływać na farmakokinetykę leków. Niestety wielokierunkowe zmiany jakie zachodzą w ustroju u osób otyłych utrudniają interpretację przemian leku zachodzących w ustroju, a tym samym utworzenie prostych reguł, które umożliwiłyby ustalenie prawidłowego schematu dawkowania oraz zminimalizowanie działań niepożądanych. Zwiększenie dawki leku wprost proporcjonalnie do masy ciała pacjenta nie zawsze jest zasadne, głównie ze względu na działanie toksyczne. Wyznaczenie odpowiedniej dawki leku powinno uwzględniać przede wszystkim właściwości farmakokinetyczne leku, objętość i współczynnik dystrybucji, szlak metaboliczny, biologiczny okres półtrwania, klirens kreatyniny, stężenie białek w osoczu oraz masę ciała pacjenta. W celu zwiększenia skuteczności oraz bezpieczeństwa farmakoterapii u osób otyłych, szczególnie w przypadku stosowania leków o wąskim indeksie terapeutycznym, zasadne jest monitorowanie stężenia leku we krwi.

Piśmiennictwo:

1. Książczyńska D., Szandruk M., Merwid-Ląd A., Trocha M., Szeląg A.: Otyłość jako czynnik modyfikujący farmakokinetykę leków. *Gastroenterol. Pol.*, 2010, 17, 63-71.
2. Kociniak T., Rosołowski M., Dziemianowicz M., Łukaszyk A.: Otyłość – epidemia XXI wieku? *Gastroenterol. Pol.*, 2005, 12, 149-153.
3. Szostak W.B., Białkowska M., Cybulska B., Kłosiewicz-Latoszek L.: Leczenie otyłości u ludzi dorosłych, *Medycyna po Dyplomie 2000*, Wydanie specjalne, 163-180.
4. Szalek E., Grześkowiak E., Kamińska A.: Zmiany farmakokinetyki leków u otyłych pacjentów. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2008, 314-319.
5. Szalek E., Grześkowiak E., Kamińska A.: Wpływ otyłości na farmakokinetykę leków. *Farm. Współ.*, 2008, 1, 147-151.
6. Holford N.H.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics: rational dosing and the time course of drug action. [w:] *Basic and clinical pharmacology*. (red.). B.G. Katzung, S.B. Masters, A.J. Trevor. McGraw-Hill Companies, New York, 2009, 37-51.
7. Jaźwińska-Tarnawska E., Kubiak E., Wiela-Hojeńska A.: Zmiany kinetyki leków w otyłości. Czy osoby otyłe wymagają zmian schematów leczenia? *Adv Clin Exe Med* 2006, 669-676.
8. Cheymol G., Poirier J.M., Carrupt P.A., Testa B., Weissenburger J., Levron J.C., Snoeck E.: Pharmacokinetics of beta-adrenoceptor Blockers in obese and normal volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1997, 43, 563-570.
9. Kostowski W.: Elementy farmakologii ogólnej. [w:] *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii*. (red.). W. Kostowski, Z.S. Herman. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2005, t. I, 3-60.

10. Gromotowicz A., Skrzypkowski P.: Otyłość a farmakokinetyka leków. Wpływ otyłości na parametry farmakokinetyczne wybranych leków. Lek w Polsce 2007, 27-36.
11. Orzechowska-Juzwenko K.: Farmakologia kliniczna. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław.
12. Cheymol G., Clinical pharmacokinetics of drugs in obesity. An update. Clin Pharmacokinet 1993 Aug., 103-114.
13. Cheymol G., Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. Clin Pharmacokinet 2000 Sep., 215-231.