

Arh.farm. 2011;61: 365 – 382

Stručni rad/Professional paper

Gojaznost kao faktor farmakokinetičke varijabilnosti

Katarina Vučićević, Branislava Miljković

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Vojvode Stepe 450, 11000 Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Povećana prevalenca gojaznosti stanovništva poslednjih godina ukazuje da će zdravstveni radnici u skoroj budućnosti biti u situaciji da svakodnevno pružaju usluge zdravstvene zaštite gojaznim pacijentima. Ova populacija pacijenata predstavlja veliki izazov za zdravstveni sistem, jer su nažalost gojazni pacijenti često isključeni iz kliničkih studija tokom razvoja leka, te su podaci o farmakokinetici (FK) i farmakodinamici (FD) lekova u ovoj populaciji pacijenata malobrojni i nepotpuni. Imajući u vidu činjenicu da različit stepen gojaznosti može na kvalitativno i/ili kvantitativno drugačiji način da utiče na FK karakteristike lekova, jasno se javlja potreba za poznavanjem deskriptora veličine organizma koji na najbolji način opisuje promene u sastavu organizma u gojaznih pacijenata. Takođe je neophodno poznavati koji bi skalarni deskriptor dao najbolje predviđanje vrednosti ključnih FK parametara režima doziranja. U ovom radu dat je osvrt na različite načine procene stepena gojaznosti koje su sa FK aspekta opravdane, potom patofiziološke promene kao rezultat gojaznosti koje se odražavaju na FK procese i na kraju rada su dati primeri individualizacije režima doziranja pojedinih lekova u gojaznih pacijenata.

Ključne reči: farmakokinetika, gojaznost, varijabilnost, režim doziranja

Autor za korespondenciju: prof. dr Branislava Miljković,
tel: 011-3951-382, e-mail: branislava.miljkovic@pharmacy.bg.ac.rs

Uvod

Povećana prevalenca gojaznosti stanovništva (dece, adolescenata i odraslih) poslednjih godina ukazuje da će zdravstveni radnici u skoroj budućnosti biti u situaciji da svakodnevno pružaju usluge zdravstvene zaštite gojaznim pacijentima. Oni predstavljaju veliki izazov za zdravstveni sistem, jer su nažalost gojazni pacijenti često isključeni iz kliničkih studija tokom razvoja leka, te su podaci o farmakokinetici (*FK*) i farmakodinamici (*FD*) lekova u ovoj populaciji pacijenata malobrojni i nepotpuni. Osim toga, različit stepen gojaznosti može na kvalitativno i/ili kvantitativno drugačiji način da utiče na *FK* karakteristike lekova. Dakle, u praksi se najčešće režim doziranja, odnosno doza leka, za gojazne pacijente procenjuje na osnovu preporučenih doza za pacijente normalne telesne mase (*TM*) (1), što je neopravdano jer, kod gojaznih pacijenata, dolazi do značajnih promena u sastavu organizma koje utiču na dispoziciju leka. Svakodnevna klinička praksa ukazuje da promene u *FK* i *FD* lekova kao posledica gojaznosti imaju, za mnoge lekove, klinički značaj. Stoga je od suštinskog značaja posmatrati gojaznost kao faktor varijabilnosti, i za svakog pacijenta individualno razmotriti potrebu za prilagođavanjem režima doziranja.

U ovom radu je dat osvrt na različite procene stepena gojaznosti koje su sa *FK* aspekta opravdane, potom fiziološke promene koje se odražavaju na *FK* procese i na kraju rada je dat pregled individualizacije režima doziranja pojedinih lekova u gojaznih pacijenata.

Procene sastava organizma od značaja za farmakokinetička razmatranja

U Sažetku karakteristika većine lekova (*Summary Products Characteristics, SmPC*) preporučene doze su izražene po kilogramu, što se često tumači kao ukupna *TM* – *UTM* (*Total Body Weight, TBW*), a vrlo retko je alternativni deskriptor težine odnosno veličine organizma precizno definisan. U *FK* studijama kao parametri za opisivanje veličine organizma koriste se: indeks *TM* (*Body Mass Index, BMI*), površina tela – *PT* (*Body Surface Area, BSA*), idealna *TM* – *ITM* (*Ideal Body Weight, IBW*), masa bez masnog tkiva – *TMBM* (*Fat-free Mass, FFM*), mišićna *TM* – *MTM* (*Lean Body Weight, LBW*), prilagođena/korigovana *TM* – *TM_{kor}* (*Adjusted Body Weight, ABW*), procenat od idealne *TM* – *%ITM* (*Percent of Ideal Body Weight, %IBW*), predviđena normalna *TM* – *TM_{pred}* (*Predicted Normal Weight, PNWT*) (2-4). Uzimajući u obzir fiziološke karakteristike, očekuje se da idealni deskriptor veličine organizma uzima u obzir godine, visinu, *UTM*, pol i rasu osobe bilo kao direktne bilo kao indirektne kovarijate. Dodatno, pomenute kovarijate bi trebalo

da budu ukombinovane na takav način da ne dovedu, primenom matematičkih jednačina, do fizioloških nelogičnosti pri ekstremnim vrednostima kovarijata tj. vrednostima koje odstupaju od prosečnih vrednosti unutar populacije. Ovo ukazuje na potrebu robustnosti i primenljivosti datog deskriptora za širok opseg kombinacija kovarijata (2, 3).

Indeks telesne mase (Body Mass Index, BMI). Opšte poznata međunarodna klasifikacija procene stepena gojaznosti je preko indeksa TM , koji predstavlja odnos između UTM u kilogramima i kvadrata visine izražene u metrima. U tom smislu gojaznost I klase (umerena gojaznost) je definisana preko indeksa TM iznad 30 kg/m^2 , dok ako indeks TM prevazilazi vrednost od 40 kg/m^2 gojaznost je III klase i takve osobe imaju vrlo visok rizik od razvoja komorbiditeta. Osim toga, stepen gojaznosti i rizik od razvoja komorbiditeta može da se proceni i/ili preko obima struka, koji se ne koristi u FK razmatranjima. Vrednost obima struka koja se smatra graničnom vrednošću za muškarce je 102 cm, a za žene 88 cm. S obzirom da se indeks TM povećava sa UTM , ovaj parametar ne ukazuje na doprinos masnog ili mišićnog tkiva povećanju indeksa TM . Dodatno, indeks TM nije parametar koji je specifičan za različite polove i stoga nije adekvatan za procenu stepena gojaznosti kod osoba sa većim sadržajem mišićnog tkiva od prosečnog sadržaja u poređenju sa masnim (2). To ukazuje da je upotreba indeksa TM kao skalarnog parametra za doziranje lekova ograničena, jer bi pacijenti sa većim sadržajem mišićne mase primili istu dozu leka kao i pacijenti sa povećanim sadržajem masnog tkiva (3).

Površina tela, PT (Body Surface Area, BSA) uzima u obzir korelaciju sa UTM i visinom preko određenih konstanti. Jedan od prvih obrazaca sa početka XIX veka za procenu PT je bio predložen od strane *Meeh* i obuhvatio je osobe UTM u rasponu od 6.27 do 93 kg i visine od 78.2 do 187 cm:

$$PT[m^2] = UTM[kg]^{0.425} \cdot visina[cm]^{0.725} \cdot 0.007184.$$

Pojednostavljen obrazac od strane *Mosteller*-a razvijen krajem XX veka, bio je u širokoj upotrebi i predstavljao „zlatni standard” u onkologiji za doziranje lekova, ali se pokazao nešto manje preciznim od prethodno predložene formule za procenu PT . Ovaj obrazac je dat formulom:

$$PT[m^2] = \sqrt{\frac{UTM[kg] \cdot visina[cm]}{3600}}.$$

Ostali obrasci za predviđanje PT su takođe bili povremeno u upotrebi i bili su korišćeni za doziranje lekova. Sa fiziološke tačke gledišta ovaj parametar

je pogodan za doziranje lekova, s obzirom da uzima u razmatranje *UTM* i visinu pacijenta. Međutim, ne razmatra pol osobe te je manje verovatno da bi mogao da bude optimalan za predviđanje režima doziranja lekova u gojaznih pacijenata. U kliničkoj praksi se često približno procenjuje da je površina tela odraslog gojaznog pacijenta 2 m^2 i doze su prilagođene ovoj vrednosti.

Idealna telesna masa, ITM (Ideal Body Weight, IBW) je optimalna *TM* osobe procenjena na osnovu pola i visine, a može se proceniti na različite načine. Prvi obrasci za procenu *ITM* datiraju još sa kraja XIX veka (5). Tada se pojavila formula nazvana po naučniku koji ju je postavio (*Broca* formula):

$$ITM_{\text{muškarci}} = (\text{visina}[\text{cm}] - 100) - [(\text{visina}[\text{cm}] - 100) \cdot 10\%]$$

$$ITM_{\text{žene}} = (\text{visina}[\text{cm}] - 100) + [(\text{visina}[\text{cm}] - 100) \cdot 15\%]$$

Devine formula (1974. godina) je najčešće navođen obrazac u *FK* studijama i inicijalno je korišćena za postavljanje režima doziranja gentamicina, digoksina i teofilina. Prema njoj procenjena *ITM* odgovara indeksu *TM* od 23 kg/m^2 za muškarce i 20.8 kg/m^2 za žene. Ograničenje za upotrebu ove formule su dobijanje niskih vrednosti *ITM* za žene i ne može se primeniti za niske pacijente, posebno ženskog pola. Ona je data sledećim izrazima:

$$ITM_{\text{muškarci}} = 49.9 + 0.89 \cdot (\text{visina}[\text{cm}] - 152.4)$$

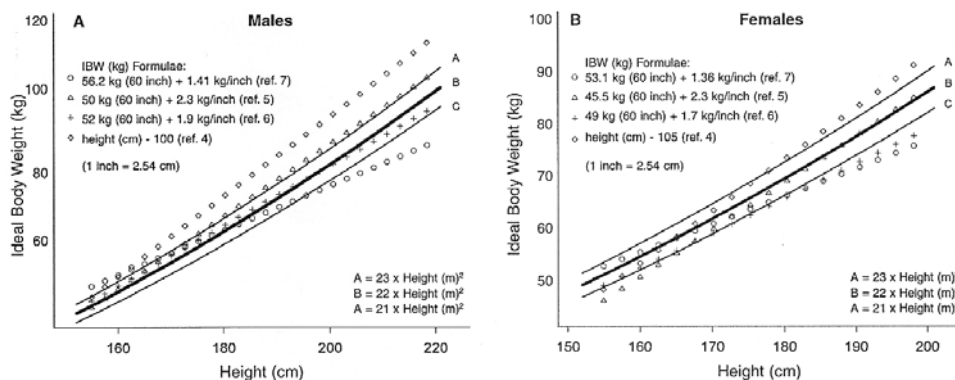
$$ITM_{\text{žene}} = 45.4 + 0.89 \cdot (\text{visina}[\text{cm}] - 152.4)$$

Ova jednačina ukazuje da *ITM* nije idealni skalar za preračunavanje doze leka, jer bi kod svih pacijenata istog pola i visine trebalo primeniti istu dozu leka bez obzira na sastav organizma.

Miller i *Robinson* obrasci za procenu *ITM* datiraju iz 1983. godine i imaju ograničenu upotrebu, jer se ne mogu primeniti na visoke muškarce. Na osnovu uporedne procene *ITM* pomoću različitih predloženih obrazaca, može se zaključiti da je *Devine* formula optimalna za procenu *ITM* muškaraca, a *Robinson* za žene.

Metod procene *ITM* s početka XXI veka je preko indeksa *TM*, uzimajući da je optimalna vrednost 22 kg/m^2 i za žene i za muškarce (6):

$$ITM[\text{kg}] = \text{indeks } TM \cdot \text{visina}[\text{m}^2] \quad \text{indeks } TM = 22 (20 - 25)$$



Slika 1. Procenjene vrednosti idealne telesne mase za muškarce (A) i žene (B) korišćenjem različitih formula (6): kružić – Miller; trougao – Devine; krstić – Robinson; kvadratić – razlika visine i 100 tj. 105.

Figure 1. Estimated values for ideal body weight for males (A) and females (B) using different formulae (6): circle – Miller; triangle – Devine; cross – Robinson; square – difference of height and 100 or 105.

Na slici 1 je dat uporedni prikaz procene *ITM* pomoću najviše korišćenih obrazaca kod muškaraca i žena, kao i preračun *ITM* preko indeksa *TM* gde se vidi da prethodno naveden obrazac najbolje odgovara i za žene i za muškarce.

Postoji i jednostavniji način procene *ITM* koji u obzir uzimaju samo visinu ispitanika, te je stoga jasno ograničenje primene ovog obrasca u *FK* razmatranjima:

$$ITM_{\text{muškarci}} = \text{visina [cm]} - 100$$

$$ITM_{\text{žene}} = \text{visina [cm]} - 105$$

Masa bez masnog tkiva, *TMBM* (*Fat Free Mass, FFM*) je razvijena na osnovu različitih korelacija: visine i *UTM*, potom na osnovu debljine kožnog nabora, hidrostatskog merenje težine (*underwater weighting*), ukupnog nivoa natrijuma u organizmu. Jedan od obrazaca je dat jednačinama:

$$TMBM_{muškarci} [kg] = 0.285 \cdot UTM [kg] + 12.1 \cdot visina^2 [m^2]$$

$$TMBM_{zene} [kg] = 0.287 \cdot UTM [kg] + 9.74 \cdot visina^2 [m^2]$$

Ostali pouzdani način direktne procene sastava organizma uključuju analizu bioelektrične impedance (*Bioelectrical Impedance Analysis, BIA*) uz podatke o *UTM*, visini i polu ili emisionom apsorptiometrijom (*Dual Emission X-ray Absorptiometry, DEXA*) metodu. *TMBM* masa ima osobinu da se ponaša kao izolator prema primenjenoj naizmeničnoj struji što je iskorišćeno u *BIA* metodi (4).

Mišićna masa, *MTM* (*Lean Body Weight, LBW*) zapravo predstavlja nemasnu *TM*, koju primarno sačinjavaju mišići, ali i ekstracelularna tečnost, skeletni sistem i vitalni organi. *MTM* je nastala kao modifikacija frakcione masne mase (*Fractional Fat Mass, FM_{frac}*) koja je inicijalno korišćena za opisivanje prevalencije gojaznosti u Velikoj Britaniji (7). Ona predstavlja koristan parametar u *FK* studijama za procenu režima doziranja hidrosolubilnih lekova. Može se proceniti na sledeći način:

$$MTM_{muškarci} [kg] = 1.1 \cdot UTM [kg] - 0.0128 \cdot (indeksTM) \cdot UTM$$

$$MTM_{zene} [kg] = 1.07 \cdot TM [kg] - 0.0148 \cdot (indeksTM) \cdot UTM$$

Ove formule mogu biti nedovoljno fiziološki informativne kod ekstremno visokih osoba i osoba ekstremnih vrednosti *UTM*. Drugim rečima sa porastom *TM*, *MTM* raste sve do određene vrednosti, kada sa daljim povećanjem *UTM* *LBW* vrednost počinje da opada. Stoga je početkom XXI veka razvijen obrazac na osnovu *BIA* podataka i sa povećanjem *TM*, *MTM* takođe raste (8):

$$MTM_{muškarci} = \frac{9270 \cdot UTM}{6680 + 216 \cdot (indeksTM)}$$

$$MTM_{zene} = \frac{9270 \cdot UTM}{8780 + 244 \cdot (indeksTM)}$$

Prilagođena (korigovana) telesna masa, *TM_{kor}* (*Adjusted Body Weight, ABW*) je uvedena kao pojam '80 godina prošlog veka u okviru neprostrorne *FK* analize aminoglikozidnih antibiotika koja je imala za cilj optimizaciju režima doziranja (9). *TM_{kor}* je korišćena sa ciljem normalizacije vrednosti volumena distribucije (*Vd*) kod pacijenata kod kojih *TM* prelazi određen procenat *ITM* imajući u vidu nepotpunu raspodelu aminoglikozidnih antibiotika u masno tkivo usled hidrofилnih karakteristika, a primarnu u intravaskularni prostor i u vrlo

malom stepenu intersticijalnu tečnost. S obzirom da uključuje pol, UTM i visinu, predstavlja koristan parametar kod gojaznih pacijenata i u poređenju sa ITM predstavlja bolji dozni skalar, jer uzima u obzir odstupanje UTM od ITM . Procenjuje se na osnovu:

$$TM_{kor} = ITM + KF \cdot (UTM - ITM),$$

gde KF predstavlja korekcionni faktor, koji je za aminoglikozidne antibiotike 0.4, a za ciprofloksacin i hinolone iznosi 0.45 (10).

Procenat idealne telesne mase, %ITM (Percent Ideal Body Weight, %IBW) kvantitativno opisuje UTM u odnosu na ITM preko sledećih obrazaca:

$$\%ITM = \frac{UTM}{ITM} \cdot 100$$

$$\%ITM = \frac{UTM - ITM}{ITM} \cdot 100$$

U kliničkoj FK se upravo ovaj parametar uzima kao ključni faktor za procenu gojaznosti pacijenata. Ukoliko je %ITM=130% tj. ako UTM odstupa od ITM za više od 30% od ITM , pacijent se smatra gojaznim i trebalo bi razmotriti potrebu za korišćenjem određenog doznog skalara za preračun režima doziranja (11).

Predviđena normalna telesna masa, TM_{pred} (Predicted Normal Weight, PNWT) je pojam koji je uveden početkom XXI veka u praksu (3), sa ciljem prevazilaženja ograničenja drugih parametara TM da predvide vrednosti FK parametara u gojaznih pacijenata. Predstavlja očekivanu TM gojazne osobe koja se računa kao zbir MTM i predviđene „normalne” količine masnog tkiva.

$$TM_{pred_{muškarci}} [kg] = 1.57 \cdot UTM [kg] - 0.0183 \cdot (indeksTM) \cdot UTM - 10.5$$

$$TM_{pred_{zene}} [kg] = 1.75 \cdot UTM [kg] - 0.0242 \cdot (indeksTM) \cdot UTM - 12.6$$

Kao što se iz navedenih obrazaca uočava, ona se računa preko modifikovanih jednačina za MTM , te je potencijalno njen značaj u FK veliki.

Promene u farmakokinetičkim procesima kao posledica gojaznosti

Usled fizioloških/patofizioloških promena u gojaznih pacijenata može doći do manjih ili većih promena u vrednostima FK parametara koji zahtevaju

individualno razmatranje sa aspekta potrebe za prilagođavanjem režima doziranja lekova. Rezultati studija uticaja gojaznosti na *FK* leka su često heterogeni, što je neophodno imati u vidu pri razmatranju režima doziranja leka u ovih pacijenata. Razlog je u tome što su često razlike u stepenu gojaznosti ispitanika pojedinih studija, u sastavu organizma, potom u čestom uključivanju zdravih gojaznih dobrovoljaca i primeni pojedinačne doze leka (8).

Metode koje se u praksi koriste radi procene uticaja gojaznosti na *FK* parametre obuhvataju:

1. poređenje vrednosti *FK* parametra gojaznih pacijenata sa vrednostima kod pacijenata normalne *TM*. Kod ove metode je moguće uočiti da li postoji statistički značajna razlika u vrednostima *FK* parametra između poredbenih grupa pacijenata, a kvantitativan uticaj deskriptora na *FK* parametar nije moguće ili se može smatrati nepouzdanim.
2. pronalaženje parametra *TM* koji na najbolji način opisuje *FK* parametar korišćenjem regresione analize. Ovaj metod pruža više informacija od prethodnog i u širokoj je primeni u praksi.
3. primena populacione *FK* analize, pri čemu se kao potencijalni faktori varijabilnosti (kovarijate) u vrednostima *FK* parametara uzimaju različiti deskriptori *TM*. Korišćenje ovog metoda je najpouzdanije, ali nažalost u ovom trenutku ne postoji veliki broj radova u kojima su ispitivane korelacije između *FK* parametara i različitih deskriptora veličine organizma.

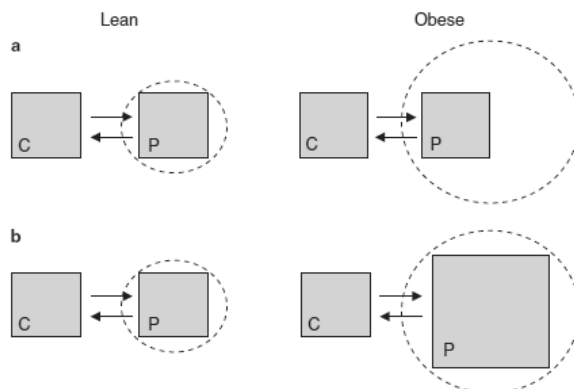
Patofiziološke promene u gojaznih pacijenata u najvećem stepenu utiču na proces raspodele i eliminacije leka, dok se smatra da proces resorpcije leka nije značajno izmenjen.

Resorpcija. Podaci o uticaju gojaznosti na ovaj *FK* proces su ograničeni i većina rezultata ne ukazuje na klinički značajne promene u resorpciji lekova u gojaznih pacijenata (8, 12, 13).

Raspodela. S obzirom da na proces raspodele leka utiču sastav organizma, regionalni protok krvi i afinitet leka za vezivanje za proteine plazme i/ili proteine tkiva, kod gojaznih osoba je neophodno razmotriti promene u navedenim fiziološkim procesima kako bi se razmotrio uticaj na ovaj *FK* proces. Kod gojaznih osoba dolazi do povećanja *UTM*, pri čemu je apsolutna vrednost *MTM* i mase masnog tkiva takođe povećana, ali se procenat *MTM* u odnosu na *UTM* smanjuje, dok se procenat masnog tkiva u odnosu na *UTM* povećava čak do dva puta. Perfuzija masnog tkiva je slaba, a kod gojaznih osoba je, usled povećane količine masnog tkiva, značajno smanjen protok krvi po gramu masnog tkiva. Vezivanje lekova za proteine plazme je inhibirano usled povećanja triglicerida lipoproteina, holesterola, slobodnih masnih kiselina koji se vezuju za albumin, što može imati za posledicu povećanje koncentracije

slobodnog leka. Studije su pokazale da lekovi koji se primarno vezuju za albumin (npr. fenitoin) ne pokazuju promene u stepenu vezivanja kod gojaznih pacijenata. Kada je u pitanju nivo α_1 -kiselog glikoproteina uočeni su viši nivoi u gojaznih, te shodno tome i niži nivoi slobodnog propranolola u plazmi (1, 13). Međutim, rezultati studija ukazuju i na suprotne zaključke, ali zajednička činjenica jeste da ne postoji klinički značaj tih promena (13).

Prisustvo veće količine masnog tkiva može značajno uticati na *FK* lekova menjajući primarno volumen distribucije (*Vd*) primenjenih lekova. Rezultati studija pokazuju da *Vd* nije uvek u direktnoj korelaciji sa stepenom hidrofilitnosti odnosno lipofilnosti. Zapravo, lekovi koji su slabo ili umereno lipofilni se u ograničenom stepenu raspodeljuju u povećanu količinu masnog tkiva kod gojaznih. Dakle, u ovim situacijama gojaznost ne utiče na *Vd* leka (slika 2a). Dok u slučaju visoko lipofilnih lekova (npr. barbiturati, tiopental, diazepam) mogle bi se očekivati promene u vrednosti *Vd* (14, 15), kao što je dato na sl. 2b, mada postoje izuzeci i od ovog pravila. Tako je za ciklosporin, koji ima relativno veliku vrednost *Vd*, pokazano da su apsolutne vrednosti *Vd* slične u gojaznih i pacijenata normalne *TM* (16).



Slika 2. Promene u volumenu distribucije: a) hidrosolubilnih b) liposolubilnih lekova u gojaznih pacijenata (3)

Figure 2. Changes in volume of distribution of: a) hydrophilic b) lipophilic drugs in obese patients (3)

Metabolizam. Promene u metabolizmu lekova se ogledaju kroz promene u aktivnostima enzima I i II faze metabolizma. Gojazni pacijenti često pate od masne infiltracije jetre što može uticati na aktivnost enzima uključenih u metabolizam lekova i usled smanjenog protoka krvi kroz jetru na hepatički metabolizam. Reakcije I faze metabolizma praktično ostaju nepromenjene u gojaznih ili je blago povećana aktivnost pojedinih izoenzima citohroma *P*

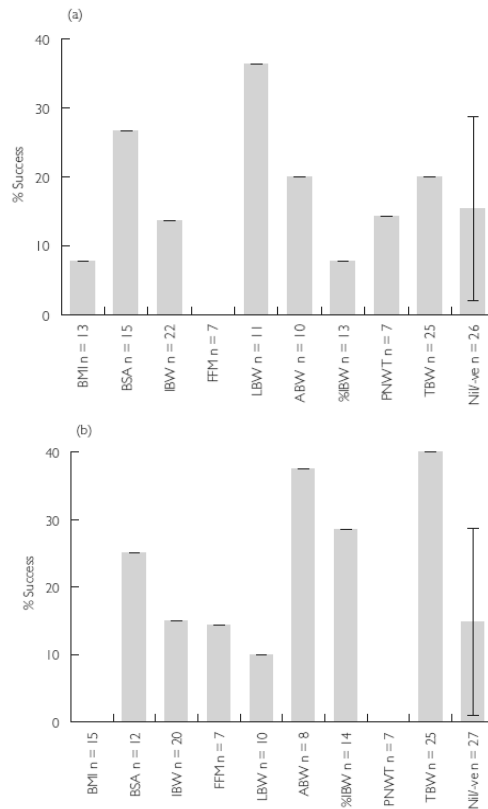
(CYP) 450 (14). Postoje ograničeni dokazi o povećanoj aktivnosti *CYP2E1* izoenzima u III klasi gojaznih pacijenata, i smanjenoj aktivnosti kod istih nakon gubitka *TM* (17, 18), dok rezultati studije ukazuju na smanjenu aktivnost *CYP3A4* (18). Povećan metabolizam pojedinih lekova koji se primarno metabolizuju reakcijama konjugacije prvenstveno sa glukuronskom ili u manjem stepenu sulfatnom kiselinom (npr. lorazepam, oksazepam, acetaminofen) može u gojaznih pacijenata dovesti do subterapijskih koncentracija i neadekvatnog efekta (u slučaju navedenih lekova u pitanju je neadekvatna sedacija). Ispitivanja promena u klirensu (*CL*) salicilata i prokainamida, koji se prvenstveno konjuguju sa glicinom ili podležu acetilovanju, nisu pokazala značajne promene u gojaznih pacijenata (19, 20).

Izlučivanje. Rezultati studija ukazuju na neuniformne promene u procesima glomerularne filtracije, tubularne sekrecije i reapsorpcije, a samim tim i u vrednostima renalnog *CL* (CL_R) lekova u gojaznih pacijenata. Jedan od razloga bi mogao biti činjenica da gojazni pacijenti imaju komorbiditete (kao npr. dijabetes ili hipertenziju) koji dovode do slabljenja funkcije bubrega. S obzirom da se kao parametar procene funkcije bubrega koristi klirens kreatinina (CL_{KR}), koji je u korelaciji sa CL_R tj. *CL* leka koji se primarno izlučuje renalnim putem, jasno je da postoji potreba za procenom ovog parametra. U kliničkoj praksi se najčešće koristi *Cockcroft-Gault* jednačina koja u svom izrazu osim nivoa serumskog kreatinina, uključuje godine, *UTM* i pol. Jasno, da bi se korišćenjem ovog obrasca za gojazne pacijente dobile više vrednosti CL_{KR} . Postoje studije koje ukazuju na mogućnosti korišćenja *MTM* ili *ITM* za procenu CL_{KR} u *Cockcroft-Gault* jednačini (21, 22), međutim CL_{KR} računat na ovaj način u gojaznih pacijenata može dati niže vrednosti od stvarnih. Kako su i dalje preporuke o doziranju lekova bazirane na osnovu CL_{KR} procenjenog *Cockcroft-Gault* jednačinom, to postavljanje režima doziranja gojaznim pacijentima predstavlja realan problem u kliničkoj praksi. Korišćenje modifikovane formule za procenu CL_{KR} (*Modification of Diet in Renal Disease, MDRD*) koja ne uključuje *TM*, ali je normalizovana na prosečnu *PT* od 1.73 m^2 , nije opravdano u gojaznih pacijenata jer se tako dobijaju niže vrednosti CL_{KR} (21, 22). Zbog prethodno iznetih ograničenja procene CL_{KR} , preporučuje se korišćenje *Salazar-Corcoran* formule koja je upravo razvijena sa ciljem procene funkcije bubrega u gojaznih pacijenata i u obrascu se koristi *UTM* (23) i čija primena ima najmanju grešku u proceni CL_{KR} u gojaznih pacijenata. Međutim, kod onkoloških pacijenata čiji indeks *TM* prevazilazi vrednost od 27 kg/m^2 ili *UTM* prevazilazi 30% *ITM*, preporučuje se korišćenje TM_{pred} npr. prilikom doziranja karboplatine (24-26). Na osnovu sprovedenih studija uočen je porast CL_{KR} od 24% u gojaznih osoba, usled verovatnih promena kao što su povećana veličina organa i povećan protok krvi kroz bubrege (23). Tako je pokazano

povećanje CL vankomicina, litijuma, ciprofloksacina, cimetidina, prokainamida u gojaznih, usled korelacije ovog FK parametra sa CL_{KR} (1, 27-29). Potreba za prilagođavanjem režima doziranja lekova u gojaznih pacijenata usled promena u izlučivanju, relevantna je kod lekova koji se primarno izlučuju putem bubrega i imaju mali terapijski indeks.

Na osnovu pregleda publikovanih studija, *Green* i *Duffull* su u svom radu dali pregled uspešnosti deskriptora TM tj. veličine organizma da opiše CL odnosno Vd metodama regresione ili populacione FK analize (2). Rezultat je prikazan na sl. 3, gde se uočava da je za opisivanje CL leka u samo 13 studija indeks TM razmatran kao prediktor, a uspešnost predviđanja navedenog FK parametra je bila ispod 10% (2). Dok je MTM predstavljala najbolji prediktor CL , sa uspešnošću predviđanja od oko 35% u ukupno 11 sprovedenih studija (2), isto potvrđuju i drugi autori (30, 31). S obzirom na patofiziološke promene u gojaznih pacijenata koje su u vezi sa povećanjem mase masnog tkiva i značajno manje promene u mišićnoj masi, prirodno je za očekivati da je MTM najbolji prediktor CL u gojaznih, bez obzira na put eliminacije leka (hepatički ili renalni) (2). Dakle, ukoliko bi masno tkivo imalo intrističku ekstrakcionu sposobnost tada bi se mogla očekivati korelacija CL sa UTM . Trebalo bi imati na umu da promene u vrednosti CL , ne odražavaju uvek i nužno promene u vrednostima poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$) leka. Drugim rečima, $t_{1/2}$ leka može biti povećano, bez promena u CL , kao npr. za desmetildiazepam, što se pripisuje povećanju u Vd u gojaznih pacijenata (32). S druge strane za bisoprolol je pokazano povećanje u Vd i smanjenje CL , dok je $t_{1/2}$ nepromenjeno u gojaznih pacijenata (33).

S druge strane pokazalo se da UTM sa 40% uspešnosti predstavlja najbolji prediktor Vd (sl. 3) (2). Dakle, s obzirom na promene u sastavu organizma kod gojaznih osoba, može se očekivati *a priori* da će na raspodelu liposolubilnih lekova u organizmu uticati gojaznost, s obzirom na veću verovatnoću njihove raspodele u masno tkivo. Međutim, sličnu predvidivost ima i UTM .



Slika 3. Uspešnost deskriptora veličine organizma da predvidi: a) klirens, b) volumen distribucije leka u gojaznih pacijenata (2)
Figure 3. Success of the size descriptor to predict: a) clearance, b) volume of distribution of drug in obese patients (2)

Prilagođavanje režima doziranja pojedinih lekova u gojaznih pacijenata

Metod koji se danas u kliničkoj praksi najviše koristi za prilagođavanje režima doziranja lekova gojaznim pacijentima je baziran na proceni *UTM* ili *PT*, uz pretpostavku da su strukturni i funkcionalni aspekti organizma slični u gojaznoj i ne-gojaznoj populaciji pacijenata. Strukturni aspekti organizma su definisani *Vd*, kao *FK* parametrom koji opisuje prividnu zapreminu u kojoj će se lek teoretski raspodeliti. Dok su funkcionalni aspekti organizma u korelaciji sa *CL* leka kao *FK* parametrom koji ukazuje na instrisički kapacitet različitih organa u eliminaciji leka i njihovu perfuziju (1, 29). Jasno je da se ovakav

pristup i pretpostavka mogu primeniti samo na pacijente koji su u kategoriji normalne TM , a ekstrapolacija na gojazne pacijente nije moguća jer prekomerna TM ne utiče na proporcionalni porast masnog i mišićnog tkiva (2, 14).

Sa aspekta *inicijalne doze* (Di) leka neophodno je poznavati vrednost Vd leka, koji može biti izražen kao apsolutna vrednost izražena u litrima (nekorigovana po kilogramu TM) ili normalizovana na UTM ili ITM tj. izražena kao distribicioni koeficijent (u litar/kilogramu). Poređenjem vrednosti distribucionog koeficijenta u gojaznih i pacijenata normalne TM , može se zaključiti o raspodeli leka u dodatnu TM . Ukoliko je vrednost distribucionog koeficijenta ista u gojaznih i pacijenata normalne TM , lek pokazuje raspodelu u masno tkivo. Tada je za preračun Di potrebno koristiti UTM kako bi se obezbedila ista maksimalna koncentracija leka u gojaznih pacijenata kao i u pacijenata normalne TM . Ukoliko se apsolutna vrednost Vd povećava u gojaznih, a vrednost distribucionog koeficijenta je niža, to ukazuje na nekompletnu raspodelu u dodatno masno tkivo u odnosu na ITM . Tada bi trebalo uzeti u razmatranje ITM ili MTM (8). Za lekove koji se primarno raspedeljuju u mišićno tkivo, ali delimično i u masno, Di bi trebalo proceniti na osnovu zbira ITM i procenta odstupanja TM od ITM odnosno UTM (kao u slučaju aminoglikozidnih antibiotika, ciprofloksacina) (11).

Prilagođavanje *doze održavanja* (Do, R) se vrši na osnovu vrednosti totalnog CL leka, koji je obrnuto proporcionalan prosečnoj plazma koncentraciji leka u stanju ravnoteže. Već je pomenuto da se MTM smatra značajnom za procenu Do mnogih lekova (2, 30, 31) s obzirom da je pokazano da je CL ovih lekova i linearnoj korelaciji sa MTM (30). Međutim, poslednjih godina se ovakav stav stavlja pod sumnju (34) i verovatno će se buduća ispitivanja u ovoj oblasti kretati ka pronalaženju optimalnog skalara za opisivanje CL leka tj. Do . Ono što je nedvosmisleno potvrđeno jeste da se CL lekova ne povećava linearno sa povećanjem TM , ali je uočeno povećanje vrednosti CL lekova u gojaznih pacijenata (8, 30). Stoga, današnje preporuke su bazirane na osnovu rezultata studija koje pokazuju razlike u apsolutnim i na TM (ukupnu, idealnu ili mišićnu) prilagođenim vrednostima CL lekova u gojaznih i osoba normalne TM .

U tabeli I dati su neki od rezultata sprovedenih studija prilagođavanja režima doziranja različitih lekova u gojaznih pacijenata i preporučenih skalara za doziranje. Prilikom razmatranja ekstrapolacije rezultata sprovedenih studija na konkretnog pacijenta treba uzeti u obzir karakteristike populacije pacijenata koja je bila uključena u ispitivanje (broj pacijenata, njihov opseg TM , $\%ITM$, indeks TM) i razmotriti da li naš pacijent odgovara navedenim karakteristikama.

Tabela I Promene u farmakokinetičkim parametrima i preporuke o režimu doziranja lekova u gojaznih pacijenata

Table I Pharmacokinetic changes and recommendations on dosing regimens in obese patients

LEK	Promene u farmakokinetičkim parametrima u gojaznih	Preporuke za doziranje
Aminoglikozidni antibiotici (9, 11)	% <i>ITM</i> =138-158% Veći <i>Vd</i> (l), a <i>CL</i> (l/h) veći za oko 15-60%. <i>t</i> _{1/2} je približno nepromenjeno.	Za <i>Di</i> se koristi <i>TM</i> _{kor} uz korekcionni faktor 0.4. <i>Do</i> se procenjuje na osnovu <i>Vd</i> preračunatog iz <i>TM</i> _{kor} . Interval doziranja na osnovu procenjenog <i>CL</i> _{KR} .
Vankomicin (13, 35)	<i>CL</i> (l/h) se povećava za oko 2.3-2.5 puta. <i>Vd</i> (l) se povećava za oko 13-49%.	Za <i>Di</i> i <i>Do</i> koristiti <i>UTM</i> . Za procenu intervala doziranja koristiti procenjen <i>CL</i> _{KR} .
Ciprofloksacin	Rezultati (36) studije: indeks <i>TM</i> =41 kg/m ² . Nema razlike u <i>Vd</i> (l), <i>CL</i> (l/h), <i>t</i> _{1/2} .	Koristiti <i>UTM</i> za <i>Do</i> .
	Rezultati (37) studije: indeks <i>TM</i> =36.4 kg/m ² . <i>CL</i> (ml/min) se povećava za oko 21%; <i>CL</i> _R se povećava za 29%. <i>t</i> _{1/2} je nepromenjeno. <i>Vd</i> (l) se povećava za oko 23%.	Za <i>Di</i> koristiti <i>Vd</i> procenjen na osnovu <i>TM</i> _{kor} uz korekcionni faktor 0.45. <i>Do</i> na osnovu <i>Vd</i> . Za interval doziranja koristiti procenjen <i>CL</i> _{KR} .
Propofol (38, 39)	Visoko lipofilan anestetik. <i>Vd</i> (l/kg) i <i>CL</i> (l/h/kg) se ne menjaju.	Za <i>Di</i> i <i>Do</i> koristiti <i>UTM</i> .
Ranitidin (40)	Pacijentkinje % <i>ITM</i> =190%. Ne postoji razlika u vrednostima <i>C</i> _{max} , <i>Vd</i> (l), <i>CL</i> (l/h), <i>t</i> _{1/2} . <i>Vd</i> (l/kg <i>UTM</i>) i <i>CL</i> (l/h/kg <i>UTM</i>) su bili statistički značajno smanjeni u gojaznih, ali kada su normalizovani na <i>ITM</i> nije bilo razlika.	Dnevne doze ne treba korigovati. Odnosno ukoliko se koriste doze izražene po kg, tada koristiti <i>ITM</i> .
Glimepirid (41)	% <i>ITM</i> =200%. Relativni <i>Vd</i> (l/kg/1.73 m ²) je bio niži u gojaznih, ali ne statistički značajno. <i>CL/F</i> (l/h/1.73 m ²) je bio nepromenjen. <i>t</i> _{1/2} nepromenjen.	Ne postoji potreba za korekcijom uobičajenog režima doziranja.

Osim procene režima doziranja na osnovu vrednosti *FK* parametara, treba imati u vidu hiper- ili hipoosetljivost receptora u gojaznih pacijenata kao npr. derivati sulfonilureje, atrakurijum (13).

Zaključak

Koncentracije lekova u biološkim materijalima i vrednosti farmakokinetičkih parametara mogu biti izmenjene kao posledica fizioloških promena koje se dešavaju usled gojaznosti. Ove promene u farmakokinetici često imaju klinički značaj, odražavajući se na efikasnost i bezbednost lekova. Stoga, za pojedine lekove postoji potreba za individualizacijom režima doziranja u gojaznih pacijenata sa ciljem postizanja optimalne farmakoterapije. Ispitivanja su pokazala da ne postoji jedinstven deskriptor veličine organizma, koji opisuje vrednosti farmakokinetičkih parametara u gojaznih pacijenata. Međutim, rezultati do sada sprovedenih studija ukazuju da mišićna telesna masa najbolje opisuje klirens većine lekova u gojaznih pacijenata, dok je za vrednost volumena distribucije najbolje koristiti ili ukupnu telesnu masu ili prilagođenu telesnu masu u zavisnosti od raspodele datog leka u organizmu. Dakle, u kliničkoj praksi neophodno je posmatrati gojaznost i kao izvor farmakokinetičke varijabilnosti i u zavisnosti od karakteristika leka, farmakokinetičkih procesa kojima dati lek podleže u organizmu, stepena gojaznosti pacijenta i postojećih znanja iz ove oblasti, izvršiti individualno prilagođavanje režima doziranja gojaznom pacijentu.

Literatura

1. Leykin Y, Miotto L, Pellis T. Pharmacokinetic considerations in the obese. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2011;25(1):27-36.
2. Green B, Duffull SB. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol* 2004;58(2):119-33.
3. Duffull SB, Dooley MJ, Green B, Poole SG, Kirkpatrick CM. A standard weight descriptor for dose adjustment in the obese patient. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(15):1167-78.
4. Bray G. What is the ideal body weight? *J Nutr Biochem* 1998;9:489-92.
5. Shah B, Sucher K, Hollenbeck CB. Comparison of ideal body weight equations and published height-weight tables with body mass index tables for healthy adults in the United States. *Nutr Clin Pract* 2006;21(3):312-9.
6. Lemmens HJ, Brodsky JB, Bernstein DP. Estimating ideal body weight--a new formula. *Obes Surg* 2005;15(7):1082-3.
7. Morgan DJ, KM B. Lean body mass as a predictor of drug dosage. Implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet* 1994;26(4):292-307.
8. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet* 2010;49(2):71-87.
9. Bauer LA, Edwards WA, Dellinger EP, Simonowitz DA. Influence of weight on aminoglycoside pharmacokinetics in normal weight and morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24(5):643-7.

10. Wurtz R, Itokazu G, Rodvold K. Antimicrobial dosing in obese patients. *Clin Infect Dis* 1997;25(1):112-8.
11. Bauer L. *Applied clinical pharmacokinetics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
12. Erstad BL. Dosing of medications in morbidly obese patients in the intensive care unit setting. *Intensive Care Med* 2004;30(1):18-32.
13. Blouin RA, Bauer LA, Miller DD, Record KE, Griffen WO, Jr. Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;21(4):575-80.
14. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet* 2000;39(3):215-31.
15. Jung D, Mayersohn M, Perrier D, Calkins J, Saunders R. Thiopental disposition in lean and obese patients undergoing surgery. *Anesthesiology* 1982;56(4):269-74.
16. Flechner SM, Kolbeinsson ME, Tam J, Lum B. The impact of body weight on cyclosporine pharmacokinetics in renal transplant recipients. *Transplantation* 1989;47(5):806-10.
17. Emery MG, Fisher JM, Chien JY, Kharasch ED, Dellinger EP, Kowdley KV, et al. CYP2E1 activity before and after weight loss in morbidly obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003;38(2):428-35.
18. Kotlyar M, Carson SW. Effects of obesity on the cytochrome P450 enzyme system. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999;37(1):8-19.
19. Greenblatt DJ, Abernethy DR, Boxenbaum HG, Matlis R, Ochs HR, Harmatz JS, et al. Influence of age, gender, and obesity on salicylate kinetics following single doses of aspirin. *Arthritis Rheum* 1986;29(8):971-80.
20. Christoff PB, Conti DR, Naylor C, Jusko WJ. Procainamide disposition in obesity. *Drug Intell Clin Pharm* 1983;17(7-8):516-22.
21. Pai MP. Estimating the glomerular filtration rate in obese adult patients for drug dosing. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17(5):e53-62.
22. Wuerzner G, Bochud M, Giusti V, Burnier M. Measurement of glomerular filtration rate in obese patients: pitfalls and potential consequences on drug therapy. *Obes Facts* 2011;4(3):238-43.
23. 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.
24. Hunter RJ, Navo MA, Thaker PH, Bodurka DC, Wolf JK, Smith JA. Dosing chemotherapy in obese patients: actual versus assigned body surface area (BSA). *Cancer Treat Rev* 2009;35(1):69-78.
25. Sparreboom A, Wolff AC, Mathijssen RH, Chatelut E, Rowinsky EK, Verweij J, et al. Evaluation of alternate size descriptors for dose calculation of anticancer drugs in the obese. *J Clin Oncol* 2007;25(30):4707-13.

26. Ekhart C, Rodenhuis S, Schellens JH, Beijnen JH, Huitema AD. Carboplatin dosing in overweight and obese patients with normal renal function, does weight matter? *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64(1):115-22.
27. Bauer LA, Black DJ, Lill JS. Vancomycin dosing in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54(8):621-5.
28. Bearden DT, Rodvold KA. Dosage adjustments for antibacterials in obese patients: applying clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2000;38(5):415-26.
29. Lee JB, Winstead PS, Cook AM. Pharmacokinetic alterations in obesity. *Orthopedics* 2006;29(11):984-8.
30. Han PY, Duffull SB, Kirkpatrick CM, Green B. Dosing in obesity: a simple solution to a big problem. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82(5):505-8.
31. Morgan DJ, Bray KM. Lean body mass as a predictor of drug dosage. Implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet* 1994;26(4):292-307.
32. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Divoll M, Shader RI. Prolongation of drug half-life due to obesity: studies of desmethyldiazepam (clorazepate). *J Pharm Sci* 1982;71(8):942-4.
33. Le Jeune C, Poirier JM, Cheymol G, Ertzbischoff O, Engel F, Hugues FC. Pharmacokinetics of intravenous bisoprolol in obese and non-obese volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;41(2):171-4.
34. Mathijssen RH, Sparreboom A. Influence of lean body weight on anticancer drug clearance. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85(1):23; author reply 24.
35. Vance-Bryan K, Guay DR, Gilliland SS, Rodvold KA, Rotschafer JC. Effect of obesity on vancomycin pharmacokinetic parameters as determined by using a Bayesian forecasting technique. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37(3):436-40.
36. Hollenstein UM, Brunner M, Schmid R, Muller M. Soft tissue concentrations of ciprofloxacin in obese and lean subjects following weight-adjusted dosing. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(3):354-8.
37. Allard S, Kinzig M, Boivin G, Sorgel F, LeBel M. Intravenous ciprofloxacin disposition in obesity. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54(4):368-73.
38. Servin Fdr, Farinotti R, Haberer J-P, Desmots J-M. Propofol Infusion for Maintenance of Anesthesia in Morbidly Obese Patients Receiving Nitrous Oxide A Clinical and Pharmacokinetic Study. *Anesthesiology* 1993;78(4):657-665.
39. Casati A, Putzu M. Anesthesia in the obese patient: pharmacokinetic considerations. *J Clin Anesth* 2005;17(2):134-45.
40. Davis RL, Quenzer RW, Bozigian HP, Warner CW. Pharmacokinetics of ranitidine in morbidly obese women. *Diap* 1990;24(11):1040-3.
41. Shukla UA, Chi EM, Lehr KH. Glimepiride pharmacokinetics in obese versus non-obese diabetic patients. *Ann Pharmacother* 2004;38(1):30-5.

Obesity as a factor of pharmacokinetic variability

Katarina Vučićević, Branislava Miljković

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of
Pharmacokinetics and Clinical Pharmacy, Vojvode Stepe 450,
11000 Belgrade, Serbia

Summary

Increased prevalence of obesity of the population in the recent years suggests that health professionals will be, in the near future, in a position to provide daily health care services to the obese patients. This population of patients represents a major challenge for health systems, because obese patients are, unfortunately, often excluded from the clinical trials during drug development, and the data on the pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of drugs in this population of patients are scarce and incomplete. Since different degrees of obesity may qualitatively and/or quantitatively change the PK of drug, clearly there is a need for the descriptors of size of the organism that best describes the changes in the composition of the organism in obese patients. It is also necessary to define the scalar descriptor that gave the best prediction values of the key PK parameters dosage regimen. This paper provides an overview of the different ways to assess the degree of obesity that are legitimate from the aspects of the PK, then physiological changes that are reflected on the PK processes, and finally this paper gives the examples of individualization of dosage regimen of certain drugs in the obese patients.

Key words: pharmacokinetics, obesity, variability, dosing regimen
