

USO DEI FARMACI IN SOGGETTI OBESI

L'eccesso di peso corporeo, che è di osservazione sempre più frequente nelle aree economicamente sviluppate ed in tutte le fasce di età, costituisce notoriamente un fattore di rischio per molte malattie ed in particolare quelle cardiovascolari, metaboliche ed osteoarticolari. I soggetti obesi sono inoltre esposti ai rischi connessi con le alterazioni della biotrasformazione - e quindi dell'effetto - che l'obesità provoca a carico di molti farmaci, non esclusi quelli richiesti per il trattamento delle affezioni favorite dall'obesità stessa.

Fino ad epoca recente un soggetto veniva definito obeso in presenza di un eccesso di peso corporeo in confronto con il peso di un soggetto sano dello stesso sesso e della stessa età. Infatti il metodo più spesso utilizzato per quantificare l'eccesso ponderale era quello del rapporto con il "peso ideale": veniva definito obeso ogni soggetto il cui peso eccedeva quello ideale di oltre il 20%.

Nel 1998 l'OMS ha raccomandato una nuova e più precisa classificazione basata sull'indice di massa corporea (*Body Mass Index, BMI*), calcolato come peso diviso per il quadrato dell'altezza: Peso (Kg) / Altezza (m)²; la classificazione è riportata nella Tab. 11.1. Questo metodo per il calcolo del BMI è valido per tutti gli individui eccetto gli adolescenti, le donne in gravidanza, le persone anziane nelle quali l'altezza non è misurabile con precisione, gli atleti e tutti gli individui con muscolatura molto sviluppata.

Gli obesi presentano aumento assoluto sia della massa magra¹, sia della massa grassa: la prima è però responsabile solo del 20 – 40% dell'eccesso di peso, e perciò la percentuale di massa magra per Kg di peso corporeo è diminuita, mentre quella di massa grassa è aumentata e può giungere quasi a raddoppiarsi.

Una delle principali caratteristiche del tessuto adiposo è rappresentata dal suo scarso contenuto idrico (circa 13%), che è pari a meno di un quinto di quello proprio della massa magra (circa 73%). Nell'adipe, inoltre, l'acqua presenta anche una differente distribuzione, prevalendo nel settore extracellulare: il rapporto acqua extracellulare/acqua intracellulare è pari a 3,5, mentre nella massa magra dei soggetti normopeso esso è pari a 0,42. In conseguenza di ciò il contenuto idrico extracellulare del tessuto adiposo è pari al 40% di quello della massa magra. In altri termini, l'aumento del peso corporeo non si accompagna ad un corrispondente aumento dell'acqua corporea totale. Perciò, rispetto a quelli normopeso, nei soggetti obesi il volume di distribuzione assoluto (cioè misurato in litri) di vari farmaci è maggiore, mentre il volume di distribuzione corretto per il peso (cioè misurato in litri per Kg di peso corporeo) è minore per i farmaci prevalentemente idrofili, mentre è nettamente maggiore per i farmaci lipofili. Per questi ultimi farmaci tale aumento comporta, a parità di clearance, un prolungamento dell'emivita plasmatica di eliminazione.

¹ La massa magra può essere misurata con metodi diversi (densitometria, impedenzometria) ovvero dedotta da misure antropometriche. A scopi clinici si può utilizzare la formula seguente:

$$\text{Massa magra (Kg)} = (a) \times \text{Peso corporeo (Kg)} - (b) \times [\text{Peso corporeo (Kg)} / \text{Altezza (cm)}^2]$$

In cui (a) e (b) sono pari rispettivamente a 1,10 e 120 per gli uomini ed a 1,07 e 148 per le donne.

Altra caratteristica del tessuto adiposo che può influenzare la cinetica dei farmaci è la scarsità della irrorazione sanguigna. In condizioni di normalità il tessuto adiposo riceve circa il 5% della portata cardiaca, a fronte del 22% destinato alla massa magra e del 73% destinato ai visceri. Nei soggetti con obesità patologica il flusso sanguigno per grammo di tessuto adiposo è ridotto rispetto a questi già bassi valori. Nei grandi obesi, inoltre, l'efficienza cardiaca si riduce in misura proporzionale al grado di obesità. Tutto ciò indica che le caratteristiche emodinamiche dell'obeso sono tali da poter provocare alterazioni farmacocinetiche. Infatti la minore perfusione ematica può essere responsabile, nel caso di farmaci liposolubili, di ritardato raggiungimento dell'equilibrio tra concentrazione plasmatica e concentrazione tessutale con conseguenti alterazioni sia delle concentrazioni plasmatiche stesse, sia dell'emivita plasmatica di eliminazione.

La cinetica dei farmaci è legata in misura rilevante alla idro- o liposolubilità. I farmaci idrofili, di regola poco soggetti a biotrasformazione, vengono spesso escreti immodificati dal rene. Quelli lipofili, per contro, sono di solito soggetti a importanti processi metabolici e si distribuiscono estesamente al tessuto adiposo, dove si possono depositare previa dissoluzione nel grasso neutro. Pertanto, sono soprattutto questi ultimi i farmaci la cui cinetica è più sensibilmente alterata in presenza di un eccesso ponderale. L'obesità, tuttavia, può rendere problematico anche l'impiego dei farmaci idrofili. Infatti, se le dosi di un farmaco idrofilo vengono aumentate in misura proporzionale all'eccesso ponderale si può esporre il paziente a rischi di iperdosaggio, dal momento che – come sopra ricordato – il contenuto idrico del tessuto adiposo è nettamente inferiore a quello della massa magra e che quindi il farmaco verrebbe a trovarsi distribuito in un volume inferiore a quello previsto sulla sola base del peso corporeo. Questo rischio, tuttavia, potrebbe essere reso meno grave dal fatto che gli obesi presentano di regola un filtrato glomerulare superiore a quello medio normale, caratteristica questa che viene attribuita ad un maggior numero e/o ad una maggiore efficienza dei singoli nefroni: ed infatti i farmaci idrofili vengono eliminati in gran parte per filtrato glomerulare.

Più complesso è il problema nel caso dei farmaci liposolubili che, soprattutto se caratterizzati da lunga emivita di eliminazione e da ampio volume di distribuzione, possono subire nell'obeso rilevanti alterazioni cinetiche. Come regola generale, peraltro soggetta a non rare eccezioni, nell'uso di questi farmaci si deve prevedere una dose iniziale più elevata di quella abituale al fine di raggiungere con sufficiente rapidità una concentrazione plasmatica ottimale nonostante il più elevato volume di distribuzione. In alcuni casi, inoltre, il prolungamento dell'emivita plasmatica dei farmaci lipofili nei soggetti obesi rende necessario aumentare l'intervallo tra le dosi per evitare che, nei trattamenti protractati, si determinino fenomeni di accumulo e quindi vengano raggiunte concentrazioni plasmatiche stazionarie troppo elevate.

Si deve sottolineare, comunque, che sarebbe erroneo tentare di prevedere le modificazioni indotte dall'obesità a carico di un farmaco solo in base alla maggiore o minore idro- o lipofilia del farmaco stesso, come del resto in base ad ogni altra caratteristica fisico-chimica isolatamente considerata. Solo tenendo conto di tutte le proprietà di un farmaco è possibile (anche se comunque difficile) adeguare le modalità di somministrazione ai soggetti obesi.

Negli obesi sono state compiute osservazioni volte a stabilire l'esistenza di altre eventuali modificazioni capaci di influenzare la cinetica dei farmaci. Per quanto riguarda la funzione epatica (in questi soggetti è frequente il rilievo di statosi dell'organo) e in particolare quella degli isoenzimi del Citocromo P450 (CYP) gli studi, peraltro non sistematici, hanno dato luogo a risultati discordanti (ad esempio, aumento della attività del CYP2E1 e riduzione di quella di alcune isoforme di CYP3A) e quindi non tali da portare a

conclusioni generalizzabili. Il legame dei farmaci con le proteine plasmatiche è stato oggetto di alcune ricerche, che sembrano dimostrare normalità del legame con l'albumina; l'aumento del peso corporeo, invece, si accompagna spesso ad una maggiore concentrazione plasmatica di alfa-₁glicoproteina acida, la cui modesta entità non appare tale da poter determinare significative alterazioni farmacocinetiche. Per quanto riguarda infine la capacità escretoria del rene le ricerche, anche in questo caso non sistematiche, indicano che l'eliminazione di alcuni farmaci (per esempio Ciproflossacina, Gentamicina, Litio) non differisce rispetto ai soggetti normopeso, mentre la clearance renale di Vancomicina è nettamente aumentata nei soggetti con obesità patologica.

Vista la complessità del problema, ai fini pratici le decisioni sarebbero certamente più semplici e più sicure se fosse possibile fare uso di schemi posologici specifici per i soggetti obesi. Schemi di questo tipo, anche se non numerosi, sono disponibili e verranno appresso sintetizzati. Occorre sottolineare che tali dati riguardano risultati ottenuti, per lo più dopo singole dosi dei vari farmaci, in un numero limitato di soggetti con obesità di grado rilevante verosimilmente eterogenei per varie caratteristiche (etnia, età, funzione epatica, etc.). Pertanto la somministrazione di farmaci con stretto margine terapeutico negli obesi impone una stretta sorveglianza e, ove possibile, il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci stessi. In tema di cinetica dei farmaci nell'obesità sarebbe interessante disporre di informazioni sulla biodisponibilità di farmaci somministrati per os negli obesi sottoposti a by-pass digiuno-ileale, ma sono rarissime le pubblicazioni su questo tema. Per quanto riguarda la Digossina esiste uno studio, condotto su sette pazienti, dal quale risulta che questo trattamento chirurgico non modifica significativamente la cinetica del farmaco.

MODIFICAZIONI DELLA DOSE DI ALCUNI FARMACI NEI SOGGETTI OBESI

FARMACO

Modificazione della dose negli obesi

Antibiotici, antimicotici

Caspofungin

- La dose deve essere aumentata in misura proporzionale all'eccesso di peso.

Ciproflossacina

- Adattare la dose al peso ideale sommato al 45% dell'eccesso ponderale.

Amikacina, Gentamicina

- Utilizzare la formula di Cockroft & Gault (Cap. 9) per un peso pari a quello ideale addizionato del 40% di quello attuale.

Vancomicina

- Dose secondo il peso reale.

Fluconazolo

- La dose va incrementata di circa il 50%.

Quinupristin-Dalfopristin

- La dose ve ridotta del 35%.

Antineoplastici

- | | |
|---------------|--|
| Busulfano | - Basare la dose sulla superficie corporea. |
| Carboplatino | - La dose va calcolata per un peso corrispondente alla media tra peso reale e peso ideale. |
| Dossorubicina | - Probabilmente necessaria una riduzione della dose a valori adeguati al peso ideale. |
| Ifosfamide | - Nell'obeso l'emivita di eliminazione è prolungata. |

Neurologici

- | | |
|---------------|---|
| Carbamazepina | - Dose secondo peso ideale. |
| Fenitoina | - La dose di carico va calcolata per un peso pari al peso ideale aumentato di un terzo della differenza tra peso reale e peso ideale. |
| Litio | - Dose iniziale secondo peso ideale; dose di mantenimento superiore del 50-60% rispetto ai soggetti normopeso. |

Anestesiologici

- | | |
|--------------|--|
| Alfentanil | - Dose di carico secondo peso reale; dosi di mantenimento ridotte di circa il 50%. |
| Propofol | - Dosi secondo peso reale. |
| Remifentanil | - Dosi secondo peso ideale. |
| Sufentanil | - Dose di carico secondo peso reale; dosi di mantenimento ridotte di circa il 50%. |

Ipoglicemizzanti orali

- | | |
|---------------|---|
| Glibenclamide | - La cinetica non è significativamente modificata dall'obesità, ma le dosi devono essere ridotte per maggiore sensibilità al farmaco. |
| Glipizide | - Come Glibenclamide. |

β -bloccanti

- | | |
|--|--|
| Bisoprololo,
Labetalolo,
Nebivololo
Propranololo, | - Pur se caratterizzati da proprietà chimico-fisiche (in particolare lipofilia) differenti, tutti questi farmaci non presentano alterazioni significative della cinetica in rapporto all'obesità. Vanno quindi |
|--|--|

Sotalolo somministrati alle dosi abituali.

Miscellanea

- | | |
|-----------------------|--|
| Diazepam | - Rilevante aumento del volume di distribuzione e dell'emivita di eliminazione, con inizio e fine dell'effetto ritardati: dose iniziale invariata, dosi di mantenimento ridotte di circa il 50%. |
| Digossina | - Dosi secondo il peso ideale. |
| Interferone- α | - Dosi secondo il peso reale. |
| Metilprednisone | - Le dosi vanno lievemente ridotte perché è ridotta la clearance. |
| Paracetamolo | - Aumento del volume di distribuzione: dose iniziale aumentata del 30% (donne) – 45% (uomini); dosi di mantenimento ridotte nella stessa misura. |
| Sibutramina | - Dosi invariate anche in caso di perdita di peso. |
| Teofillina | - Dose di carico secondo il peso ideale; la dose di mantenimento va ridotta in caso di perdita di peso. |