

Ravimite annustamine äärmise rasvumusega patsiendile – haigusjuhu kirjeldus

Jana Lass^{1, 2}, Kadri Tamme^{3, 4}, Alar Irs^{2, 3, 5}

Eesti Arst 2016;
95(1):38–44

Saabunud toimetusse:
07.09.2015
Avaldamiseks vastu võetud:
24.11.2015
Avaldatud internetis:
29.01.2016

¹ TÕ Kliinikumi apteek,
² TÕ bio- ja siirdemeditsiini
instituut,
³ TÕ kliinilise meditsiini
instituut,
⁴ TÕ Kliinikumi
anestesioloogia ja
intensiivravi kliinik,
⁵ Raviamet

Kirjavahetajaautor:
Jana Lass
jana.lass@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
rasvumus, ülekaal, ravimid,
annustamine

HAIGUSJUHT

54aastane meespatsient (pikkus 178 cm, kaal ca 250 kg, kehamassiindeks (KMI) 79 kg/m²) hospitaliseeriti TÕ Kliinikumi kahepoolse pneumoonia ja ägeda hingamispuudulikkuse tõttu.

Patsient oli umbes nädal enne hospitaliseerimist haigestunud: tal olid tekkinud palavik, jõuetus ja kõha, mida oli ambulatoorselt ravitud 6 päeva jooksul klaritromütsiiniga. Anamneesis olulisi varasemaid tervisehäireid ei olnud, ravimeid krooniliselt ei tarvitanud, oma sõnul oli võimeline kõndima kuni 1 km.

Esimesel haiglapäeval jätkati ravi klaritromütsiiniga annuses 500 mg 2 korda päevas. Järgmisel päeval viidi patsient hingamispuudulikkuse süvenemise tõttu üle intensiivravi osakonda. Intensiivravi osakonda hospitaliseerimisel esines patsiendil raske hingamispuudulikkus: hingeldus enam kui 30 korda minutis, veregaasides väljendunud respiratoorne atsidoos ja hüpokseemia (pH 7,255; pCO₂ 65,7 mm Hg ja pO₂ 43,4 mm Hg), vererõhu väärtused olid stabiilsed. Patsiendil oli palavik, analüüsides leukotsütoos 15,7 x 10⁹/l, põletikunäitajate vähene suurenemine, neerufunktsioon oli normis (arvutatud glomerulaarfiltratsiooni kiirus eGFR oli 117 ml / min / 1,73 m²). Patsient intubeeriti ja viidi kopsude kunstlikule ventilatsioonile (KKV), pneumoonia empiirilist ravi alustati tsefuroksiimiga 1,5 g 3 korda päevas, klaritromütsiiniga 500 mg 2 korda päevas ja oseltamiviiriga 150 mg 2 korda päevas. Hingamisteede bakterite DNA analüüsi alusel olid pneumoonia võimalikeks tekitajateks *Haemophilus influenzae* ja *Streptococcus pneumoniae*, intratsellulaarseid tekitajaid ega viiruseid ei leitud. Ravi jätkati tsefuroksiimiga 1,5 g 3 korda päevas. Pikaajalise KKV vajaduse tõttu patsient trahheostomeeriti. Haiguse kulg tüsistus hingamisteede superinfektsiooniga (*Pseudomonas*

aeruginosa), mistõttu antibakteriaalne ravi vahetati piperatsilliini-tasobaktaami vastu annuses 4,5 g 3 korda päevas, ja oletatavalt nakkusliku päritoluga diarröaga, mida pseudomembranoosse koliidi kahtluse tõttu raviti metronidasooliga annuses 500 mg 3 korda päevas. *Clostridium difficile* toksiin ja antigeen roojas jäid negatiivseks.

Pneumoonia paranes ja patsienti hakati võõrutama KKVst, kui 17. intensiivravipäeval tekkis patsiendil profülaktilises annuses madalmolekulaarse hepariinravi foonil kopsuarteri trombemboolia (KATE) obstruktiivse šoki ja sellest põhjustatud ägeda maksa- ja anuurilise neerupuudulikkusega. Tehti trombolüüs, mille tulemusel paranes vereringe, ning ägeda neerupuudulikkuse tõttu rakendati pidev hemodiafiltratsioon (HDF, vt joonis 1). Patsiendil tekkisid hemodünaamikahäirega kodade laperdusarütmia paroksüsmid. Kuna ka põletikunäitajad suurenesid, alustati antibakteriaalset ravi meropeneemiga annuses 2 g 3 korda päevas anuurilise neerupuudulikkuse ja pideva HDFi foonil. Ravi ajal määratud meropeneemi minimaalne kontsentratsioon enne uue annuse manustamist oli 19,5 mg/l.

Kokku viibis patsient intensiivravil 56 päeva ja haiglaravil 76 päeva, misjärel lubati ta kodusele ravile paranenuna. Põhihaiguse ja tüsistuste raviks sai patsient kokku 48 ravimit.

Koju määratud ravimid:

- omeprasooli kapsel 20 mg 1 kord päevas;
- prolongeeritult toimeainet vabastav metoproloolitablett 50 mg 1 kord päevas;
- amiodaroonitablett 200 mg 1 kord päevas (2 kuud);
- ramipriilitablett 1,25 mg 1 kord päevas;
- spironolaktoonitablett 25 mg 1 kord päevas;
- rivaroksaabanitablett 20 mg 1 kord päevas (6 kuud).

RASVUMUS JA RAVIMID

Rasvumuse levimus on kogu maailmas viimastel aastakümnetel kiiresti kasvanud. Sama võib väita ka Eestis, kus rasvunud inimeste osakaal täiskasvanud rahvastikust on 32% (1). Rasvumus on oluline terviserisk, aastas sureb rasvumise tagajärjel maailmas umbes 2,8 miljonit inimest (2).

Kehakaalu peetakse normaalseks, kui kehamassiindeks (KMI) on vahemikus 19 kuni 25. Maailma terviseorganisatsiooni määratluse kohaselt on KMI-ga 25–29,99 kg/m² inimesed ülekaalulised, KMI-ga 30–39,99 kg/m² rasvunud ja KMI-ga ≥ 40 kg/m² morbiidselt rasvunud (3). Inimesi KMI-ga ≥ 50 kg/m² on nimetatud ka superrasvunuteks (ingl *super-obese*) (4).

Lisaks otsesele negatiivsele tervisemõjule põhjustab rasvumus probleeme farmakoteraapias. Ülekaalulisusega kaasneb suur hulk kliiniliselt olulisi muutusi ravimite kineetikas (5). Rasvumisest tingitud patofüsioloogilised muutused võivad märkimisväärselt mõjutada ravimite jaotusruumala, plasmavalkudega seondumist ja ka eritumist (6). Ülekaalulisuse mõju ravimite metabolismile ja eritumisele sõltub olulisel määral sellest, millised on ravimi metabolismi peamised teed (7).

Ülekaalulistel on rasva osakaal kehakaalu ühe kilogrammi kohta märgatavalt suurem ning lihassmass väiksem kui normkaalulistel (7). Farmakokineetika seisukohalt on see oluline tegur, kuna muutub ravimite jaotusruumala: rasvlahustuvad ravimid jaotuvad suuremal määral rasvkoesse ning nende eliminatsioon organismist on aeglasem (5). Suurenenud jaotusruumala võib pikendada ravimi poolväärtusaega. Rasvumisega seotud muutused maksa- ja neerufunktsioonis võivad oluliselt mõjutada ravimite metabolismi ja kliirensit.

Rasvumisega seotud muutused maksas

Umbes 90%-l rasvunud patsientidest esineb maksa steatoos (8), kuni viiendikul on mittealkohoolne steatohepatiit (ingl *non-alcoholic steatohepatitis*, NASH), mille esinemissagedus on korrelatsioonis KMI suurenemisega (7). NASH võib ravimeid metaboliseerivate ensüümide ekspressiooni ja aktiivsust nii vähendada (CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4) kui ka suurendada (CYP2A6 ja CYP2C9) (9–11). NASH suurendab maksas rasvladestuste teket, ahendades seega

maksasinsuoidide. Samas suureneb rasvumuse korral vere maht ning südame minutimaht, seetõttu on rasvunud patsientidel ravimite maksakliirens enamasti tavapärane või isegi suurenenud (7).

Rasvumisega seotud muutused neerufunktsioonis

Ravimite eritumine neerude kaudu hõlmab kolme protsessi: glomerulaarfiltratsiooni, tubulaarset sekretsiooni ja tubulaarset reabsorptsiooni. Rasvumise mõju neile protsessidele pole selge (7). On leitud, et rasvunud patsientidel suureneb keskmine hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) 62% (12).

Renaalne kliirens suureneb rasvumise korral neerude massi, neerude verevoolu ja glomerulaarfiltratsiooni suurenemise tõttu, kuid kliirensi suurenemine ei toimu lineaarselt kehamassi kasvuga (13). Rasvumisega seotud muutused kulmineeruvad aja jooksul glomeerulite kahjustuse ja kroonilise neerupuudulikkusega (5). Suurenenud tubulaarse sekretsiooni tõttu suureneb rasvunud inimestel peamiselt tubulaarse sekretsiooni teel erituvate ravimite (näiteks tsiprofloksatsiini) kliirens (14).

RAVIMITE ANNUSTE ARVUTAMINE RASVUNUD PATSIENTIDELE

Ravimite annustamisel ülekaalulistele tuleb arvesse võtta ravimite füsikokeemilisi omadusi, rasvumisega seotud muutusi keha koostises ning ravimite metabolismi- ja eritumisteid (11).

Kõige olulisemad muutused ravimite jaotusruumalas on tingitud rasvkoe osakaalu suurenemisest kogu kehamassis. Keha koostise muutused mõjutavad otseselt ravimite annuste arvutamist. Kõige sagedamini soovitatakse ravimeid annustada, lähtudes patsiendi kogu kehakaalust (ingl *total body weight*, TBW). Selline arvutuskäik on korrektne vaid normkaaluliste puhul, kuna rasvumise korral suureneb nii tegelik kehakaal (ingl *actual body weight*, ABW) kui ka arvutuslik ilma rasvata kehakaal (ingl *lean body mass*, LBM). LBM on arvutuslik parameeter, mis leitakse kogu kehakaalust rasvkoe massi lahutamisel (5).

Kasutusel on ka parameeter ideaalne kehakaal (ingl *ideal body weight*, IBW). IBW kasutamise puuduseks on, et kõik sama pikkusega inimesed saavad ühesuurust ravimiannust. IBW ei võta arvesse keha

koostise muutusi, mis kaasnevad rasvumisega. Seega võib ravimi manustamine ideaalse kehakaalu järgi lõppeda ravimi alaannustamisega (15).

Ükski kehakaalu parameeter ei ole teistest oluliselt täpsem ravimite farmakokineetika kirjeldamiseks rasvunud patsientidel (16).

Mis on teada patsiendil kasutatud ravimite annustamise kohta ülekaalulistel?

Patsient sai haiglasoleku jooksul 48 toimeainet, mille kõrval- ja koostoimeid on ka normkaalulisel ning elundipuudulikkusteta patsiendil vaja hoolikalt jälgida. Kirjeldatud juhul lisandus morbiidne rasvumus, äge neerupuudulikkus ja neeruasendusravi ning äge maksapuudulikkus, mis kõik mõjutavad ravimite metabolismi. Teave nende patsienditegurite mõju kohta ravimite farmakokineetikale ning veelgi enam toimele ja ohutusele on lünklik, rääkimata olukorrast, kus mõjureid on korraga mitu. Leitud andmed on esitatud tabelis 1.

Antibiootikumide farmakokineetika ülekaalulistel patsientidel

Kuna rasvunud patsiente enamasti kliinilistesse uuringutesse ei kaasata, puudub teave suurema osa antibiootikumide farmakokineetika kohta ülekaalulistel (3, 16) ning annused tuletatakse normkaalulistel inimestel tehtud uuringute põhjal (5). Antibiootikumide annustamise kohta ülekaalulistele patsientidele on avaldatud vaid üksikud farmakokineetiliste uuringute tulemused. Meelevaldne antibiootikumide annuste suurendamine rasvunud patsientidele võib kaasa tuua kõrvaltoimete esinemisageduse kasvu juhul, kui ravimi annust pole ülekaalulistel tegelikult vaja kohandada. Antibiootikumi registreerimisel kinnitatud annuse kasutamine ülekaalulistel patsientidel võib pöörduda alaannustamisega, mis toob kaasa ebapiisava ravitoime ning soodustab ravimiresistentsuse levikut (3).

Ka raske haigus muudab antibiootikumide farmakokineetikat: ekstratsellulaarse vedeliku hulga suurenemine võib viia hüdrofiilsete antibiootikumide jaotusruumala suurenemi-

Tabel 1. Patsiendil kasutatud ravimid – vajadus arvestada ravimi annustamisel rasvumise, raske neeru- või maksapuudulikkusega*

Toimeaine	Rasvumine	Raske maksapuudulikkus	Raske neerupuudulikkus
Midasolaam	Kohanda annust	Vähenda vajaduse korral annust	Vähenda annust
Alteplaas	Annust ei ole vaja kohandada	Välgi kasutamist, suurenenud veritsusrisk	Info puudub
Amiodaroon	Kohanda annust	Hepatotoksiline	Annust ei ole vaja kohandada
Atropiin	Info puudub	Info puudub	Info puudub
Atsetüültsüsteiin	Info puudub	Info puudub	Info puudub
Diasepaam	Ravim võib kuhjuda	Vähenda annust, kasuta lühitoimelisi bensodiasepiine	Annust ei ole vaja kohandada
Diklofenak	Info puudub	Vastunäidustatud	Vastunäidustatud
Dobutamiin	Info puudub	Info puudub	Annust ei ole vaja kohandada
Dopamiin	Info puudub	Info puudub	Annust ei ole vaja kohandada
Drotaveriin	Info puudub	Vastunäidustatud	Vastunäidustatud
Enalapriil	Annust ei ole vaja kohandada	Annust ei ole vaja kohandada	Vähenda annust
Enoksapariin	TDM** vajalik	Info puudub	Vähenda annust, jälgi antiXa väärtusi
Esomeprasool	Info puudub	Maksimaalne annus 20 mg ööpäevas	Annust ei ole vaja kohandada
Etomidat	Kohanda annust ideaalse kehakaalu järgi	Vähenda annust	Info puudub
Fentanüül	Info puudub	Annust ei ole vaja kohandada	Annust ei ole vaja kohandada
Fenüülefriin	Info puudub	Info puudub	Annust ei ole vaja kohandada
Fosinopriil	Info puudub	Vähenda annust	Vähenda algannust
Furosemiid	Info puudub	Võib olla vaja annust suurendada	Jälgi ototoksilisuse suhtes
Hüdrokortisoon	Info puudub	Vähenda annust	Info puudub
Insuliin	Info puudub	Kohanda annust, intensiivista glükoosimonitooringut	Kohanda annust, intensiivista glükoosimonitooringut
Ketoprofeen	Info puudub	Vastunäidustatud	Vastunäidustatud

seni, madal seerumi albumiini tase vähendab valguga seotust ning maksa- ja neerufunktsiooni muutused, aga ka neerupuudulikkuse korral rakendatud neeruasendusravi mõjutavad oluliselt, kuid sageli teadmata määral ravimi eliminatsiooni kiirust (17).

Kõik patsiendil kasutatud antibiootikumid (tsefuroksiim, piperatsilliin ja meropenem) erituvad peamiselt neerude kaudu, neerupuudulikkuse korral on vaja annust vähendada (vt tabel 1). Neeruasendusraviga eemaldatav antibiootikumikogus on äärmiselt varieeruv, sõltudes rakendatud neeruasendusravi parameetritest ja patsiendi kliinilisest seisundist, annuseid on sellel haigete grupil soovitatud individuaalselt määratud ravimikontsentratsioonide järgi kohandada (18). Kirjeldatud patsiendil kasutati tsefuroksiimi ja piperatsilliini tootja soovitatud annustes ajal, kui patsiendi neerufunktsioon oli normaalne. Meropenemravi ajal oli patsiendil äge anuuriline neerupuudulikkus, mille raviks rakendati pidev HDF. Kuna tegemist oli

äärmiselt adipoosse patsiendiga ja meropenemi eliminatsioon HDFiga ei olnud teada, kasutati maksimaalseid annuseid, mida tootja oli normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanutel lubanud tarvitada (19). Patsiendi seerumis määratud meropenemi minimaalne kontsentratsioon oli väga suur, ületades rohkem kui kaks korda ka mõõdukalt tundlike bakterite minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni 8 mg/l (20). Ravimi kontsentratsiooni määramine võimaldas kirjeldatud haigusjuhu puhul antibiootikumi annust korrigeerida.

Hüübimissüsteemi mõjutavad ravimid rasvunudel: madalmolekulaarne hepariin ja suukaudsed antikoagulandid

Madalmolekulaarsete hepariinide (MMH) kasutamine tromboprofülaktikas kõigile sarnast annust manustades (mida kohandatakse tromboosiriski suuruse järgi) või tromboosi ravis kehakaalu järgi annustades ning neerufunktsiooni ja vanust arvesse

Toimeaine	Rasvumine	Raske maksapuudulikkus	Raske neerupuudulikkus
Klaritromütsiin	Info puudub	Ei tohi kasutada raske maksapuudulikkusega patsientidel, kellel on kaasnev neerukahjustus	Vähenda annust
Klonidiin	Info puudub	Info puudub	Info puudub
Meropenem	Annust ei ole vaja kohandada	Annust ei ole vaja kohandada	Kohanda annust
Metoklopramiid	Info puudub	Vähenda annust 50%	Vähenda annust 50%
Metoprolool	Info puudub	Kaalu annuse vähendamist	Annust ei ole vaja kohandada
Metronidasool	Annust ei ole vaja kohandada	Vähenda annust 1/3 võrra	Annust ei ole vaja kohandada
Morfiin	Annust ei ole vaja kohandada	Pikenda annustamisintervalli	Vähenda annust
Nifedipiin	Info puudub	Vähenda annust	Annust ei ole vaja kohandada
Noradrenaliin	Info puudub	Info puudub	Info puudub
Omeprasool	Annust ei ole vaja kohandada	Maksimaalne annus 20 mg ööpäevas	Annust ei ole vaja kohandada
Oseltamiviir	Annust ei ole vaja kohandada	Annust ei ole vaja kohandada	eGFR*** < 10 ml/min korral ei soovitata kasutada
Paratsetamool	Info puudub	Vastunäidustatud / kasutada ettevaatusega	Pikenda annustamisintervalli
Pipekuroonium	Info puudub	Info puudub	Kaalu annuse vähendamist
Piperatsilliin-tasobaktaam	Esimest annust võib olla vaja suurendada, TDM vajalik	Annust ei ole vaja kohandada	Kohanda annust
Propofool	Annustada kehakaalust lähtudes	Kasutada ettevaatusega	Annust ei ole vaja kohandada
Tsefepiim	TDM vajalik	Annust ei ole vaja kohandada	Kohanda annust
Tsefuroksiim	TDM võib olla vajalik	Info puudub	Kohanda annust
Tsitalopraam	Info puudub	Info puudub	Annust ei ole vaja kohandada
Zopikloon	Info puudub	Vähenda annust	Vähenda annust
Varfariin	Pikem aeg terapeutilise INRi**** saavutamiseni	Kohanda annust	Kohanda annust, jälgi INRi sagedamini

* Tabeli aluseks on ravimiomaduste kokkuvõtted, Medline'i andmebaasi otsing märksõnadega „toimeaine” ja „obesity” filtriga „Human” ning otsing Briti formularist (32).

** Ravimikontsentratsiooni jälgimine (ingl *therapeutic drug monitoring*, TDM)

*** eGFR – hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus

**** INR – *international normalised ratio*

võttes on normkaalulistel ning ülekaalulistel patsientidel tõestatud efektiivne ja ohutu.

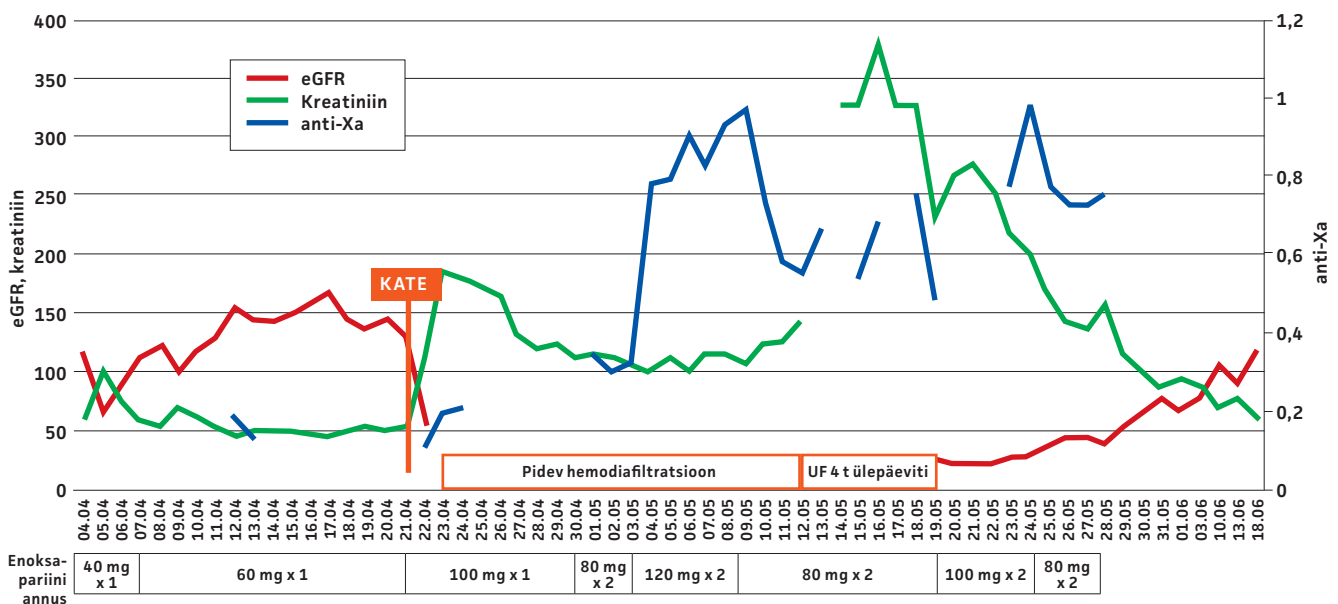
Huvi MMH toime ja ohutuse vastu rasvunud patsientidel on seotud eelkõige bariatrilise kirurgiaga seotud tromboprofülakтика efektiivsuse parandamisega. Hiljutine süstemaatiline ülevaade ja retrospektiivne kohortuuring viitavad, et ühel või teisel viisil MMH annust kehakaalule kohandades on võimalik rasvunud trombootiliste tüsistuste sagedust vähendada, suurendamata seejuures veritsusriski (21, 22). Tromboprofülaktikas on KMI ≥ 40 kg/m² puhul kasutatud näiteks enoksapariini fikseeritud annust 40 mg 2 korda ööpäevas, millega sümptomaatilise süvaveenitromboosi sagedus näis oluliselt vähenevat (22, 23). Samuti saavutati retrospektiivse analüüsi andmeil enoksapariini annusega 0,5 mg/kg 2 korda ööpäevas profülaktiline anti-Xa tase ilma veritsusriski olulise suurenemiseta (24).

Tromboosi ravis on MMH annustamist rasvunud samuti vähe uuritud ning registreeritud ja ülevaadete (25, 26) kasulikkust piirab asjaolu, et eri uuringutes on MMH annuse kohandamine kehakaalule toimunud erinevalt, sageli on kasutatud kehakaalust sõltumatut maksimaalset annust (ingl *capping*). Andmed üle 190 kg kaaluvate patsientide kohta on eriti napid.

Võimalik, et adekvaatse antikoagulatsiooni saavutamiseks tuleb MMH annustamisel lähtuda kehakaalust, kasutamata maksimaalset annust, ent patsientide ohutuse huvides võiks õige annuse kindlakstegemiseks määrata madalmolekulaarse hepariini anti-Xa aktiivsuse 3–4 tundi pärast ravimi manustamist. Anti-Xa aktiivsuse ning MMH kliinilise toime ja veritsusriski vahelise seose kohta on info piiratud ning kasuks tuleks kliiniliste tulemusnäitajatega uuringud. Kirjeldatud juhul oli KATE tekke eel anti-Xa aktiivsust korduvalt hinnatud, see oli soovitud vahemiku alumisel piiril ning selle alusel suurendati MMH annust (vt joonis 1).

Kliiniline teave ei ole oluliselt parem suukaudsete antikoagulantide kohta. Varfariini toimet saab jälgida rahvusvahelise standardsuhte INRi (*International Normalised Ratio*) määramise abil ning on teada, et terapeutilise INRi saavutamiseks on rasvunud vaja normkaalulistest suuremaid annuseid (27, 28) ning stabiilse terapeutilise toime saavutamiseks kulub enam aega (27). Optimaalse antikoagulatsiooni saavutamise keerukust näitab kliiniliselt oluliste verituste suurem sagedus suure KMI puhul (29).

Nn uute antikoagulantide (dabigatran, rivaroksabaan, apiksabaan, edoksabaan) puhul on sageli viidatud, et annust ei ole vaja



Joonis 1. Patsiendi neerufunktsioon (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus eGFR (ml / min / 1,73 m²) ja kreatiini väärtus µmol/l) ning anti-Xa väärtus (IU/ml). Anti-Xa aktiivsuse soovitud vahemik madalmolekulaarse hepariini raviannuses kasutamise korral on 0,5–1,0 RÜ/ml, tromboprofülakтика korral 0,2–0,4 RÜ/ml. UF – ultrafiltratsioon.

kehakaalu järgi kohandada. See teadmine tugineb siiski vaid mõõdukalt suure KMI-ga tervete vabatahtlikega tehtud uuringule rivaroksabaani ja apiksabaaniga (30, 31) ning väheseid samavõrra mõõdukalt rasvunud kaasanud 3. faasi uuringute ning nende metaanalüüside tulemustele teiste ravimite puhul. Kirjeldatud haigusjuhu puhul otsustati koduseks raviks määrata rivaroksabaani tavapärasest annuses. Kuni puuduvad laboratoorsed meetodid nende ravimite ohutu ja toimiva annuse määramiseks, tuleks nende kasutamisest ekstreemselt rasvunud patsientidel ilmselt hoiduda ja jääda varfariini juurde, mille kliinilist efekti nii soovitud ravitoime kui ka veritsusriski puhul iseloomustab rahuldavalt INR. Lisaks kõneleb jälgitava toimega ravimi kasutamise poolt äsjane äge neerupuudulikkus. INRi jälgimine peaks olema tavapärasest intensiivsem.

KOKKUVÕTE

Rasvunud inimesi on meie ümber järjest rohkem ning järjest sagedamini tekib vajadus selgitada välja neile sobivaim raviannus. Kuna rasvumine on oluline risk tervisele, on ülekaalulistel palju haigusi ning ravimeid läheb neil vaja sageli. Rasvumus võib olulisel määral mõjutada nii ravimite farmakokineetikat kui ka mõnel juhul farmakodünaamilist toimet. Ravimite annustamise kohta rasvunud patsientidele ei ole väga palju teavet ning ekstreemselt rasvunud tuleb maksimaalselt kasutada ravimikontsentratsiooni ja muu jälgimise võimalusi. Õnneks on teema aktuaalne ning rasvunud patsientidel tehakse järjest enam kliinilisi ravimiuuringuid.

SUMMARY

Dosing of medicines in a super-obese patient: a clinical case

Jana Lass^{1,2}, Kadri Tamme^{3,4}, Alar Irs^{5,6,7}

A 54 year old man (body mass index 79 kg/m²) was admitted to Tartu University Hospital with bilateral pneumonia and acute respiratory failure. He was intubated and kept on mechanical ventilation; antibacterial treatment and thrombo-prophylaxis with low molecular weight heparin were provided. Haemophilus influenza and Strep-

tococcus pneumoniae were identified as the causative organisms with superinfection by Pseudomonas aeruginosa complicating the disease. Pneumonia responded to treatment with multiple antibiotics, however, there developed pulmonary embolus with obstructive shock, and acute liver and renal failure. Thrombolysis and continuous haemodiafiltration were performed. Episodes of atrial flutter compromised haemodynamic stability. Increase in inflammatory markers necessitated further antibacterial treatment. The patient recovered after 76 hospital days, of these 56 spent in an intensive care unit. Altogether 48 different medicines were administered during his hospital stay.

The case illustrates difficulties in dosing medicines to morbidly overweight patients. The number of such patients is increasing while data on adequate doses of medicines are scarce. Obesity may influence the volume of distribution, binding to plasma proteins, metabolism and elimination. Obesity related changes in the liver (steatosis and non-alcoholic steatohepatitis, NASH) and renal functions are reflected in metabolism and in the clearance of medicines. The NASH may either increase or decrease the expression of CYP enzymes; increase in blood volume and cardiac index may enhance clearance by the liver. The eGFR and tubular secretion have been reported to increase in obesity. None of the weight estimates used to dose medicines (total body weight, actual body weight, lean body mass, ideal body weight) is universally optimal in obesity.

Limited available data for dosing medicines in obesity used in this case is discussed, with emphasis on antimicrobials and anticoagulants.

KIRJANDUS/REFERENCES

- Eglit T, Ringmets I, Lember M. Obesity, high-molecular-weight (HMW) adiponectin, and metabolic risk factors: prevalence and gender-specific associations in Estonia. *PLoS One* 2013;8:e73273.
- World Health Organization. Obesity and overweight Fact sheet N311 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (vaadatud 07.09.2015).
- Cheatham SC, Fleming MR, Healy DP, et al. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin and tazobactam administered by prolonged infusion in obese patients. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41:52–6.
- Leykin Y, Pellis T, Del Mestro E, et al. Anesthetic management of morbidly obese and super-morbidly obese patients undergoing bariatric operations: hospital course and outcomes. *Obesity Surgery* 2006;16:1563–9.
- Leykin Y, Miotto L, Pellis T. Pharmacokinetic considerations in the obese. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2011;25:27–36.
- Adams JP, Murphy PG. Obesity in anaesthesia and intensive care. *Br J Anaesth* 2000;85:91–108.
- Brill MJ, Diepstraten J, van Rongen A, van Kralingen S, van den

- Tartu University Hospital Pharmacy, Tartu, Estonia,
- Department of Microbiology, University of Tartu, Tartu, Estonia,
- Anesthesiology and Intensive Care Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,
- Department of Anaesthesiology and Intensive Care, University of Tartu, Tartu, Estonia,
- Estonian Agency of Medicines, Tartu, Estonia,
- Chair of Clinical Pharmacology, University of Tartu, Tartu, Estonia,
- Department of Cardiology, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to:
Jana Lass
jana.lass@kliinikum.ee

Keywords:
obesity, overweight,
medicines, dosing

- Anker JN, Knibbe CA. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clin Pharmacokinet* 2012;51:277–304.
8. Moretto M, Kupski C, Mottin CC, et al. Hepatic steatosis in patients undergoing bariatric surgery and its relationship to body mass index and co-morbidities. *Obes Surg* 2003;13:622–4.
 9. Donato MT, Lahoz A, Jiménez N, et al. Potential impact of steatosis on cytochrome P450 enzymes of human hepatocytes isolated from fatty liver grafts. *Drug Metab Dispos* 2006;34:1556–62.
 10. Fisher CD, Lickteig AJ, Augustine LM, et al. Hepatic cytochrome P450 enzyme alterations in humans with progressive stages of nonalcoholic fatty liver disease. *Drug Metab Dispos* 2009;37:2087–94.
 11. Ghobadi C, Johnson TN, Aarabi M, et al. Application of a Systems approach to the bottom-up assessment of pharmacokinetics in obese patients. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:809–22.
 12. Pai, MP. Estimating the glomerular filtration rate in obese adult patients for drug dosing. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17:e53–62.
 13. Hanley MJ, Darrell RA, David JG. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:71–87.
 14. Allard S, Kinzig M, Boivin G, Sörgel F, LeBel M. Intravenous ciprofloxacin disposition in obesity. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:368–73.
 15. Ingrande J, Lemmens HJM. Dose adjustment of anaesthetics in the morbidly obese. *Br J Anaesth* 2010;105:i16–i23.
 16. Green B, Duffull SB. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:119–33.
 17. Roberts JA, Joynt GM, Choi GYS, Gomersall CD, Lipman J. How to optimise antimicrobial prescriptions in intensive care unit: principles of individualised dosing using pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39:187–92.
 18. Jamal JA, Mueller BA, Choi GY, Lipman J, Roberts JA. How can we ensure effective antibiotic dosing in critically ill patients receiving different types of renal replacement therapy? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;82:92–103.
 19. Ravimiomaduste kokkuvõte http://193.40.10.165/SPC/Hum/SPC_9400.pdf.
 20. EUCAST 2015, http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/ (vaadatud 06.09.2015)
 21. Ikesaka R, Delluc A, Le Gal G, Carrier M. Efficacy and safety of weight-adjusted heparin prophylaxis for the prevention of acute venous thromboembolism among obese patients undergoing bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2014;133:682–7.
 22. Wang TF, Milligan PE, Wong CA, Deal EN, Thoele MS, Gage BF. Efficacy and safety of high-dose thromboprophylaxis in morbidly obese inpatients. *Thromb Haemost* 2014;111:88–93.
 23. Scholten DJ, Hoedema RM, Scholten SE. A comparison of two different prophylactic dose regimens of low molecular weight heparin in bariatric surgery. *Obes Surg* 2002;12:19–24.
 24. Ludwig KP, Simons HJ, Mone M, Barton RG, Kimball EJ. Implementation of an enoxaparin protocol for venous thromboembolism prophylaxis in obese surgical intensive care unit patients. *Ann Pharmacother* 2011;45:1356–62.
 25. Barba R, Marco J, Martín-Alvarez H, et al. The influence of extreme body weight on clinical outcome of patients with venous thromboembolism: findings from a prospective registry (RIETE). *J Thromb Haemost* 2005;3:856–62.
 26. Nutescu EA, Spinler SA, Wittkowsky A, Dager WE. Low-molecular-weight heparins in renal impairment and obesity: available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings. *Ann Pharmacother* 2009;43:1064–83.
 27. Wallace JL, Reaves AB, Tolley EA, et al. Comparison of initial warfarin response in obese patients versus non-obese patients. *J Thromb Thrombolysis* 2013;36:96–101.
 28. Mueller JA, Patel T, Halawa A, et al. Warfarin dosing and body mass index. *Ann Pharmacother* 2014;48:584–8.
 29. Ogunsua AA, Touray S, Lui JK, et al. Body mass index predicts major bleeding risks in patients on warfarin. *J Thromb Thrombolysis* 2015;40:494–8.
 30. Kubitz D, Becka M, Zuehlsdorf M, et al. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2007;47:218–26.
 31. Upreti VV, Wang J, Barrett Y, et al. Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:908–16.
 32. British National Formulary. 69th ed. Pharmaceutical Press; 2015.

Mõned seismise järel tekkivad peapöörituse vormid võivad viidata rasketele probleemidele

Peapööritus ja minestustunne pärast seismist võivad olla põhjustatud teatud ravimitest või dehüdratatsioonist, kuid kui neid sümptomeid esineb tihti, siis võib see viidata ortostaatilisele hüpotensioonile.

Hilinenud ortostaatiliseks hüpotensiooniks (OH) peetakse sellist olukorda, kus ortostaatiline hüpotensioon tekib rohkem kui 3 minutit pärast seismist. Hiljuti ilmus ajakirjas *Neurology* uuring, kus oli hinnatud hilinenud ortostaatilise hüpotensiooniga

patsientide teistesse haigustesse haigestumist ning suremust.

Uuringus vaadeldi 230 patsiendi 10 aasta haiguslugusid (keskmine vanus 59 aastat, 49% naissoost). Nendest oli täielik haiguslugu kättesaadav 48-l hilinenud OHga, 42-l OHga ja 75-l ilma kummagi tunnusega patsiendil (nende peapööritus oli seotud millegi muu kui vererõhu langusega). 54%-l hilinenud OHga patsientide haigus progresseerus OHks. 31%-l hilinenud OHga patsientidest arenes alfasünkleinopaatia.

Alfasünkleinopaatiad on neurodegeneratiivsed haigused, mida iseloomustab ebanormaalne alfasünkleiinvalgu kogunemine neuronites ja gliiarakkudes. Kolm põhilist

alfasünkleinopaatiat on Parkinsoni tõbi, Lewy kehakestega dementsus ja hulgisüsteemne atroofia.

Aasta suremus oli hilineunud OHga patsientide rühmas 29%, OHga patsientide grupis 64% ja kontrollrühmas 9%. 10 aasta suremus patsientide hulgas, kelle haigus progresseerus OHks, oli 50%. Haiguse OHks progresseerumine oli sagedasem patsientidel, kellel oli algul alfasünkleinopaatia, diabeet või autonoomse närvisüsteemi toimimist hindavate testide ebanormaalsed tulemused.

REFEREERITUD

Gibbons CH, Freeman R. Clinical implications of delayed orthostatic hypotension: A 10-year follow-up study. *Neurology* 2015;DOI:10.1212/WNL.0000000000002030.

LÜHIDALT