

7. STRESZCZENIE

Zaburzenia metaboliczne, w tym otyłość i cukrzyca, stały się poważnym problemem zdrowotnym XXI wieku. Choroby te często są związane z licznymi schorzeniami współistniejącymi. Część z nich jak np. nowotwory czy zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego wymagają leczenia chirurgicznego. Przeprowadzone do tej pory badania wskazują na konieczność zachowania szczególnej ostrożności w leczeniu bólu pooperacyjnego u pacjentów otyłych ze względu na zwiększone ryzyko obturacyjnego bezdechu sennego czy zwiększoną wrażliwość na ból. Rak żołądka jest czwartym nowotworem złośliwym pod względem częstości występowania na świecie, a standardową metodą jego leczenia jest gastrektomia. Zarówno sama choroba, jak i resekcja żołądka są związane z zaburzeniami metabolicznymi. Aktualnie wiadomo, że zmiany patofizjologiczne zachodzące w organizmie osób z zaburzeniami metabolicznymi wpływają na farmakokinetykę leków, w tym analgetyków, co może skutkować brakiem skuteczności leczenia przeciwbólowego lub nasileniem działań niepożądanych. **Celem pracy** była ocena zmian w farmakokinetyce tramadolu i ketoprofenu u pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi w okresie pooperacyjnym. W tym celu 48 pacjentom po zabiegu nefrektomii podano doustnie tramadol (Tramal[®]) w dawce 100 mg, a następnie pobrano próbki krwi w następujących punktach czasowych: 0 (przed podaniem leku); 0,5 h; 1 h; 1,5 h; 2 h; 2,5 h; 4 h; 6 h; 8 h; 12 h, 24 h. Pacjentów tych podzielono na 4 grupy: I – z nadwagą (BMI 25,0-29,9 kg/m²; n=15), II - z otyłością (BMI≥30,0 kg/m²; n=12), III – z otyłością i cukrzycą typu 2 (BMI≥30,0 kg/m²; n=9) oraz kontrolną (BMI: 18,5-24,9 kg/m²; n=12). Z kolei 41 pacjentów po zabiegu cholecystektomii laparoskopowej otrzymało dożylnie 100 mg ketoprofenu (Ketonal[®]), a próbki krwi pobrano: tuż przed rozpoczęciem wlewu; 5 min; 0,5 h; 1 h; 2 h; 4 h; 6 h po zakończeniu wlewu. Wśród pacjentów wyróżniono 2 grupy: kontrolną (BMI 18,5-24,9 kg/m²; n=20) i badaną – z otyłością (BMI≥30,0 kg/m²; n=21). Dodatkowo w tej grupie pacjentów wykonano ocenę nasilenia bólu po zastosowaniu ketoprofenu wykorzystując skalę numeryczną. W kolejnym badaniu przeprowadzono porównanie parametrów farmakokinetycznych ketoprofenu u pacjentów poddanych całkowitej (n=15) i częściowej resekcji żołądka (n=5). Wszystkim pacjentom podano ketoprofen (Refastin[®]) doustnie w dawce 100 mg. Próbki krwi pobrano w następujących punktach czasowych: 0 (przed podaniem leku); 10 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h po podaniu ketoprofenu.

Stężenia tramadolu i O-demetylotramadolu oznaczono metodą HPLC-FL, natomiast stężenia ketoprofenu metodą HPLC-UV. Parametry farmakokinetyczne obliczono przy użyciu programu Phoenix WinNonlin® 6.4 (Certara L.P., USA), a analizę statystyczną wykonano przy pomocy programu SAS (SAS Institute Inc. 2002–2012, USA). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w farmakokinetyce tramadolu pomiędzy badanymi grupami u pacjentów po zabiegu nefrektomii, poza znaczącym skróceniem t_{max} leku macierzystego u pacjentów otyłych oraz O-demetylotramadolu w nadwadze i otyłości w porównaniu z grupą kontrolną. Wśród pacjentów po zabiegu cholecystektomii laparoskopowej zaobserwowano istotnie niższe $AUC_{0-\infty}$, $AUMC_{0-t}$, $AUMC_{0-\infty}$, MRT_{0-t} , $MRT_{0-\infty}$, $t_{1/2kel}$, V_z/kg oraz zwiększone k_{el} ketoprofenu u otyłych niż u chorych o prawidłowym BMI. Dodatkowo 4 h i 6 h po podaniu ketoprofenu nasilenie bólu było znacząco wyższe w grupie badanej. Z kolei wyniki badania przeprowadzonego wśród pacjentów po resekcji żołądka wskazują na istotnie niższe C_{max} ketoprofenu w grupie chorych po całkowitej gastrektomii w porównaniu z pacjentami po zabiegu częściowej resekcji żołądka. Na granicy istotności statystycznej znajdowały się również parametry $AUC_{0-0.167 h}$ i $AUC_{0-0.25 h}$, które były niższe u pacjentów po całkowitej gastrektomii.

Na podstawie uzyskanych wyników, tramadol wydaje się być lekiem uniwersalnym, który może być stosowany w standardowych dawkach u pacjentów o różnej masie ciała i współistniejącą cukrzycą typu 2. Z kolei ketoprofen jest wolniej eliminowany w otyłości. Chociaż nasilenie bólu po zastosowaniu ketoprofenu było wyższe u pacjentów otyłych, to nie wzrastało do poziomu, który wymagałby podania dodatkowych analgetyków. Dlatego wydaje się, że nie ma konieczności zmian w dawkowaniu ketoprofenu u pacjentów otyłych. Natomiast analiza farmakokinetyki ketoprofenu u pacjentów po całkowitej i częściowej resekcji żołądka, wskazuje na możliwe obniżenie skuteczności leku w tej grupie chorych, w szczególności u chorych poddanych całkowitej gastrektomii.

Poznań, 3.06.2020 r. Joanna Porazka