הטיפול בתרופות לאחר ניתוחים בריאטריים: בחינת השפעות אפשריות והמלצות קליניות

תקציר: **ניתוח בריאטרי הוא הפיתרון היעיל ביותר הידוע היום לטיפול בהשמנת יתר חולנית. השינויים באנטומיה של מערכת העיכול לאחר הניתוח עשויים להוביל לשינויים פרמקוקינטיים משמעותיים בספיגת תרופות, אולם עקב היעדר מידע בספרות המקצועית ופערים ברמת המודעות לנושא מצד הצוות המטפל, עלולים מטופלים להשתחרר לבתיהם לאחר ניתוח בריאטרי ללא כל הוראות מיוחדות הנוגעות לטיפול בתרופות שהם נוטלים. במאמר זה, מטרותינו הן להציג את המנגנונים דרכם הניתוחים הבריאטריים השונים עשויים להשפיע על ספיגת תרופות הנלקחות דרך הפה, לסקור את המידע המדווח בספרות עד כה, ולסיכום, לרכז את ההמלצות לטיפול בתרופות לאחר ניתוח בריאטרי. נכון להיום, ועד שמחקרים נוספים עם חוזק מדעי יתפרסמו בנושא, ישנה חשיבות משמעותית למעקב וניטור צמוד של מטופלים לסימני יעילות ורעילות של תרופות ושינוי תרופות בהתאם, הן בתקופה המיידית לאחר הניתוח והן בתקופה הרחוקה יותר.**

כרמיל עזרן[1]
אריק דהן[2]

[1]רוקחות קלינית, הרצלייה מדיקל סנטר
[2]המחלקה לפרמקולוגיה קלינית, בית הספר לרוקחות, הפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן גוריון בנגב, באר שבע

ר' מאמר מערכת "התאמת הטיפול בתרופות הניתן בדרך פומית לאחר ניתוחים בריאטריים" של אילנית מלר ודני רדר בעמ' 29

מילות מפתח: ניתוחים בריאטריים; השמנת יתר חולנית; מתן תרופות דרך הפה; ספיגת תרופות; רוקחות קלינית.
KEY WORDS: Bariatric surgery; Morbid obesity; Oral drug administration; Drug absorption; Clinical pharmacy.

הקדמה

עלייה מתמדת במספר הלוקים בהשמנת יתר חולנית ובעודף משקל נרשמת בכל העולם, ובשנת 1997 הוגדרה ההשמנה כמגפה על ידי ארגון הבריאות העולמי (WHO). עלייה זו נרשמת לא רק במבוגרים, אלא אף בילדים ובמתבגרים, וגובר החשש מפני המשך מגמת העלייה בשנים הקרובות. מעבר לקשר בין השמנת יתר לירידה באיכות החיים ועלייה בשכיחות של דיכאון, הפרעות אכילה ודימוי עצמי נמוך, השמנת יתר מהווה גורם סיכון משמעותי למחלות רבות: יתר לחץ דם, דיסליפידמיה, סוכרת מסוג 2, מחלות לב וכלי דם, ועוד.

שינויים התנהגותיים וטיפול בתרופות לירידה במשקל דווחו כבעלי יעילות מוגבלת, זמנית וקיצרת מועד. הפיתרון היעיל ביותר ללוקים בהשמנת יתר חולנית נכון להיום הוא ניתוח, ומספר הניתוחים הבריאטריים המבוצעים גדל והולך במהירות [1]. ארבעת סוגי הניתוחים הבריאטריים הנפוצים נכון להיום הם: (1) ניתוח טבעת מתכוונת, הכולל השתלת טבעת החובקת את הקיבה בחלקה העליון, ללא שינויים במעי; (2) ניתוח שרוול קיבה, הכולל כריתה תת שלמה של הקיבה על ידי הרחקת כל העקום הגדול בציר האורכי, ללא שינויים במעי; (3) ניתוח מעקף קיבה עם השקה בשיטת Roux–en–Y (RYGB), הכולל יצירת כיס של קיבה תפקודית קטנה, ומעקף של רוב הקיבה, התריסריון, והמעי הדק העליון (Jejunum) על ידי הפניית תכולת המעי מאזורים אלו להשקה שבין כיס הקיבה לבין ללולאת המעי הדק; (4) ניתוח מיני מעקף. רוב מוחלט של הניתוחים הבריאטריים כיום מבוצעים בגישה הלפרוסקופית [2].

הגבלת נפח הקיבה וקיצור האורך האפקטיבי של המעי הדק גורמים לשינויים הרצויים בצריכה, בעיבוד ובספיגת המזון הנלקח, מה שתורם לירידה במשקל, אולם עשויים להשפיע גם על מגוון התרופות הנלקחות ע"י המטופלים. בעוד חסרים תזונתיים במנותחים בריאטריים נחקרו, דווחו בספרות המקצועית, וזוכים לתשומת לב מצד המטפלים, שינויים בספיגת תרופות לאחר ניתוח בריאטרי נחקרו ברמה מוגבלת מאוד, וישנו צורך מובהק במחקר משמעותי נוסף [3]. חוסר המידע בספרות המקצועית אף עלול לגרום לפערים בהתייחסות לנושא מצד הצוות המטפל, ומטופלים עלולים להשתחרר לבתיהם לאחר הניתוח הבריאטרי ללא כל הוריות מיוחדות הנוגעות לטיפול התרופתי אותו הם לוקחים.

במאמר זה, מטרותינו הן להציג את המנגנונים אשר דרכם הניתוחים הבריאטריים השונים עשויים להשפיע על ספיגת תרופות הנלקחות בדרך פומית, לסקור את המידע המדווח בספרות עד כה, ולסיכום, לרכז את ההמלצות הקיימות נכון להיום אשר על פיהן יש להדריך את המטופלים המשתחררים לבתיהם לאחר הניתוח הבריאטרי.

מנגנונים דרכם ניתוח בריאטרי עשוי להשפיע על ספיגת תרופות

על מנת לנתח את המנגנונים שבגינם ניתוחים בריאטריים עשויים להשפיע על ספיגת תרופות, יש להבין את התהליכים השונים המעורבים בספיגה. במקרה של תרופה מוצקת (טבלייה, קפסולה, וכד'), על התרופה לעבור תחילה פירוק (Disintegration) ולשחרר את החומר הפעיל באופן המאפשר התמוססות (Dissolution). התכווצויות ותנועתיות הקיבה חשובות ביותר בתהליך זה, ומכאן ברורה ההשפעה השלילית האפשרית של כל ניתוח בריאטרי על תהליך הפירוק הראשוני של תרופה פומית (Oral) מוצקה המיועדת לשחרור מהיר (Immediate–release). נפח הקיבה הקטן לאחר הניתוח, והפגיעה המשמעותית בתנועתיות הקיבה ובקצב הריקון שלה הלאה אל התריסריון מעלה אי ודאות משמעותית ביחס ליכולת של תרופה מוצקת לעבור פירוק ושחרור החומר הפעיל באופן מתאים לאחר ניתוח בריאטרי. לעומת זאת, תפקיד הקיבה מוגבל מאוד בשלל התהליכים המעורבים בתרופות עם שחרור–מושהה (Controlled–release). עבור תרופות נוזליות (סירופ, תמיסה, וכד') תהליך זה אינו קיים, שכן התרופה מצויה מלכתחילה בתכשיר במצב מומס.

לאחר שהחומר הפעיל השתחרר, עליו להתמוסס בנוזלי מערכת העיכול לפני שייתכן תהליך החדירות (Permeability) של התרופה דרך רקמת המעי. פעמים רבות מסיסות (Solubility) החומר היא תלוית pH, ולחומציות הקיבה עשויה להיות השפעה משמעותית על תהליך ההתמוססות של החומר הפעיל [4]. ברוב סוגי הניתוחים הבריאטריים חלה ירידה בחומציות הקיבה (עלייה ב־pH), מה שעשוי להגביל את המסיסות וההתמוססות של חומרים פעילים בעלי אופי בסיסי (ולא חומצי). בנוסף, ההתמוססות של חומרים פעילים שומניים (Lipophilic) עשויה להיות תלויה בנוכחות חומרים פעילי־שטח (Surfactants) המגיעים מהפרשות המרה והלבלב. מאחר שבניתוחי מעקף קיבה הפרשות אלו מעוכבות ומתערבבות עם תכולת המעי רק בתעלה המשותפת (Common channel) בחלקו התחתון של המעי הדק, ההתמוססות של תרופות אלו, ולכן גם ספיגתן, עשויה להיפגע משמעותית במנותחי מעקף קיבה. עבור תרופות מסוימות התמוססות המנה (Dose) עשויה לחייב מסגרת זמן מספקת, ועקב מעקף המעי הדק העליון בניתוחי מעקף קיבה, מתקצר גם זמן השהייה במעי הדק – עובדה העלולה להשפיע לרעה על התמוססות תרופות מסוימות.

כאשר החומר הפעיל מומס בנוזלי מערכת העיכול יכול להתרחש השלב הבא בתהליך הספיגה, חדירות (Permeability) התרופה דרך רקמת המעי [5]. ככלל, תהליך זה מתרחש בעיקרו במעי הדק, אם כי תרופות מסויימות עשויות לחדור היטב גם בכרכשת (במעי הגס). החדירות עשויה להיות תהליך סביל (Passive), או כזה המתווך על ידי משאבות (Transporters) ומחייב אנרגיה (Active). לעיתים חדירות סבילה היא תלוית pH, והשינויים ברמת החומציות עקב ניתוחים בריאטריים עשויים להשפיע על החדירות של תרופות אלו. בדומה להתמוססות, גם חדירות המנה עשויה לדרוש מסגרת זמן מספקת, ועקב קיצור זמן השהייה במעי הדק לאחר ניתוחי מעקף קיבה, עשויה להיפגע החדירות של חלק מהתרופות. החדירות אף מחייבת שטח־פנים מספק של רקמת מעי, ועקב מעקף המעי הדק העליון בניתוחי מעקף קיבה, שטח הפנים של המעי הדק קטן יותר – נתון העשוי לפגוע בחדירות של תרופות שונות. כאשר החדירות מתווכת על ידי משאבות, רמת הביטוי (Expression) של המשאבה היא משמעותית ביותר ביכולת המשאבה להשפיע על חדירות התרופה. רמות הביטוי של משאבות רבות אינן אחידות לאורך המעי הדק, ודפוסי ביטוי מתגברים/נחלשים עם ההתקדמות לאורך המעי הדק דווחו עבור משאבות שונות [6]. מעקף המעי הדק העליון בניתוחי מעקף קיבה עשוי לנטרל אזור בעל רמת ביטוי גבוהה של משאבה מסויימת, וכך להשפיע על חדירות תרופות שונות. מנגנון זה עשוי להשפיע על הספיגה לכיוונים שונים, כיוון שקיימות משאבות המעודדות ספיגה, דהיינו מעבירות תרופות מחלל המעי פנימה אל תוך התא, אולם קיימות משאבות הפועלות נגד ספיגה, דהיינו מעבירות תרופות שכבר חדרו אל תוך התא בחזרה החוצה אל חלל המעי (Efflux).

חומר פעיל אשר הצליח לחדור אל תוך רקמת המעי, חשוף כעת לתהליכי פירוק (Metabolism) בתוך תאי אפיתל המעי, עוד טרם הגעת התרופה אל הכבד ומשם למחזור הדם הכללי. האנזים העיקרי הפעיל בתהליך מטבולי זה בתוך תאי המעי הדק נקרא Cytochrome P450 3A4. בדומה למשאבות השונות, גם דפוס הביטוי של אנזים זה לאורך המעי הדק איננו אחיד, והוא גבוה בתחילת המעי הדק, ונחלש והולך עם ההתקדמות [6]. מעקף המעי הדק העליון בניתוחי מעקף קיבה מנטרל אזור בעל רמת ביטוי גבוהה של האנזים, ועקב כך תרופות מסויימות תתפרקנה ברמה פחותה יותר לפני ההגעה לכבד, ובאופן כללי הזמינות הביולוגית של התרופה עשויה לגדול בעקבות הניתוח. בנוסף, ככל שעובר הזמן לאחר הניתוח מתרחשים תהליכי הסתגלות (אדפטציה) במערכת העיכול, כך שלאורך זמן השינויים התרופתיים הנראים בחודשים הראשונים שלאחר הניתוח עשויים להשתפר ואף להיעלם.

סקירת ספרות של השפעות ניתוחים בריאטריים על ספיגת תרופות

אין בנמצא מאמרים רבים שנבחנה בהם השפעת הניתוחים הבריאטריים על ספיגת תרופות סגוליות (ספציפיות), וכן יש התייחסות מועטה לטיפול בתרופות בהנחיות הבינלאומיות [7]. רוב המחקרים הזמינים הם בעלי מדגם קטן, רטרוספקטיביים, או פרשות חולים, אולם רובם מצביעים על כך שאכן יש השפעה של ניתוחים בריאטריים על ספיגת תרופות. כיום, קשה לקלינאים ליישם את תוצאות המחקרים על מטופלים לנוכח המספר המוגבל של תרופות שנחקרו, וכן כיוון שרוב המחקרים נעשו על מנותחי מעקף – שהוא הניתוח הנפוץ ביותר בארה"ב. במאמר זה אנו סוקרים את רוב המחקרים הזמינים

- נכון להיום על תרופות לאחר ניתוחים בריאטריים (טבלה 1) ואת המלצותינו לנוכח המידע הקיים.

נראה כי כל תרופה עשויה להתנהג בצורה שונה, וכי קיימת השפעה לסוג הניתוח (מעקף תריסריון, Roux-en-Y, שרוול או טבעת). קשה למדוד השפעה זאת אם התרופה אינה ניתנת למדידה על ידי רמות בדם או אם השפעותיה אינן ניתנות למדידה בבדיקת מעבדה שגרתית (כגון השפעת אלטרוקסין על בדיקות בלוטת התריס או השפעת סטטינים על הורדת כולסטרול). בנוסף, נראה כי השפעת הניתוח בתקופה המיידית לאחריו (עד כשישה חודשים לאחר הניתוח) שונה מהשפעתו מספר שנים לאחר הניתוח. על כן, מומלץ למדוד רמות או לעקוב בבדיקות מעבדה אחר תרופות שבהן ניתן לעשות זאת, ולא להגביל את המעקב לתקופת הזמן הסמוכה לניתוח בלבד. בתרופות אחרות (כגון תרופות פסיכיאטריות) יש לעקוב קלינית לאחר תגובת המטופל ובמידת האפשר, להשתמש בפורמולציות בשחרור מיידי.

דוגמה להשפעות אלו נראית בתרופה Atorvastatin. זוהי אחת התרופות היחידות שעליהן נערכו מחקרים פרוספקטיביים לבדיקת השפעת ניתוחים בריאטריים על ספיגתה. במחקרים אלו, למרות היותם בקבוצת מטופלים קטנה, הודגמה השפעה של סוג הניתוח על ספיגת התרופה, וכן כי השפעה זאת משתנה ככל שעובר הזמן לאחר הניתוח. כך, במחקר פרמקוקינטי על מטופלי מעקף Roux-en-Y מספר שבועות לאחר הניתוח נצפתה ספיגה לא אחידה בין המטופלים, שנעה בין ירידה פי שלושה לעלייה פי שניים מריכוזי התרופה לפני הניתוח [8]. לעומת זאת, במטופלים לאחר מעקף תריסריון (Biliopancreatic diversion with duodenal

השינויים באנטומיה של מערכת העיכול לאחר ניתוח בריאטרי עשויים להוביל לשינויים משמעותיים בספיגת תרופות, אולם עקב היעדר מידע ומודעות נמוכה לנושא מצד הצוות המטפל, מטופלים עלולים להשתחרר לבתיהם לאחר ניתוח בריאטרי ללא כל הוראות מיוחדות הנוגעות לטיפול בתרופות שהם נוטלים.

במאמר זה, מובאים המנגנונים אשר באמצעותם עשויים הניתוחים הבריאטריים השונים להשפיע על ספיגת תרופות, מובאת סקירה מקיפה של המידע המדווח בספרות עד כה, ומרוכזות ההמלצות לטיפול בתרופות לאחר ניתוח בריאטרי.

נודעת חשיבות רבה למעקב וניטור צמוד של מטופלים לסימני יעילות ורעילות של תרופות ושינוי תרופות בהתאם, הן לטווח המיידי לאחר הניתוח והן לטווח הארוך יותר.

טבלה 1:
תמצית מחקרים נבחרים על שינויים בספיגת תרופות לאחר ניתוחים בריאטריים

תרופה	סוג ניתוח	תיאור מחקר	תוצאה	ביבליוגרפיה
סוגי האנטיביוטיקה				
Amoxicillin/ clavulanate Nitrofurantoin	RYGB	**תאור מקרה:** אשה בהריון בת 29 לאחר RYGB קיבלה אנטיביוטיקה פומית לדלקת בשתן. למרות רגישות החיידק והיענות טיפולית עם שלוש האנטיביוטיקות התפתח pyelonephritis.	המטופלת אושפזה וקיבלה Ceftriaxone לתוך הווריד עם הטבה. זריקות IM שבועיות ניתנו למניעה. לא הייתה הישנות דלקת במטופלת עד למועד הדיווח.	(15)
Ampicillin	JIB	מחקר פרמקוקינטי של שישה מטופלים המשווה מטופלים לפני ואחרי ניתוח מעקף.	שבוע־שבועיים לאחר הניתוח נצפתה ירידה דרסטית בריכוז האמפיצילין, אולם לא נמצאו הבדלים משמעותיים 6 חודשים ו־12 חודשים לאחר הניתוח.	(16)
Azithromycin	RYGB	מחקר פרמקוקינטי. מנה אחת של שתי טבליות 250 מ"ג ניתנה ל־14 מטופלות לאחר ניתוח מעקף וקבוצת ביקורת 3 חודשים או יותר לאחר ניתוח.	רמות התרופה במטופלות מנותחות היו נמוכות ב־32%. מסקנת החוקרים היא כי קיים פוטנציאל לטיפול לא מיטבי בתרופות, ויש לשקול שינוי מינון או מעקב צמוד בזמן מתן התרופה.	(17)
אנטינאופלסטי				
Imatinib	Sleeve gastrectomy	פרשת חולה: מטופלת בת 36 שנים עם השמנת יתר ו־Chronic myeloid leukemia קיבלה Imatinib 400 mg/day כ־4 שנים לפני ניתוח שרוול. רמות בפלסמה נבדקו לפני הניתוח ו־4 פעמים בשנה לאחר הניתוח.	רמות שפל בפלסמה לאחר הניתוח היו 60-40% נמוכים מרמות לפני הניתוח. למרות זאת המטופלת נשארה ברמיסיה מלאה כשנה לאחר הניתוח. הכותבים ממליצים על בדיקת רמות התרופה בדם לאחר ניתוחים בריאטריים.	(18)
Tamoxifen	RYGB	**פרשת חולה:** 3 נשים מטופלות עם Tamoxifen 20 mg/day לסרטן השד. כל המטופלות קיבלו את התרופה לפחות 3 חודשים לפני הניתוח. רמות תרופה בדם נבדקו להערכת ספיגה.	ב־2 מטופלות רמות תרופה היו מתחת לרמות טיפוליות (תרפויטיות). תרופה הופסקה למטופלות אלו. במטופלת השלישית המינון הוכפל לפעמיים ביום כדי להיות בטווח התרפויטי.	(19)
Temozolomide	RYGB	**פרשת חולה:** גבר בן 52 שנים אובחן עם Glioblastoma multiforme כ־3 חודשים לאחר ניתוח מעקף. לאחר ניתוח קרניאוטומיה הותחל טיפול בתרופה. בבדיקות נראתה התקדמות בגידול וניתוח נוסף בוצע.	בדיקה פרמקוקינטית מצאה רמות תרופה דומות לפני ואחרי ניתוח מעקף. החוקרים הסיקו כי אין השפעה של ניתוח מעקף על ספיגת התרופה.	(20)
תרופות קרדיווסקולריות				
Atorvastatin	RYGB	מחקר פרוספקטיבי, פרמקוקינטי, ללא רנדומיזציה. 12 מטופלים עם השמנת יתר חולנית עוקבו בתרופה לפני הניתוח ואחריו, ונבדקה חשיפה מערכתית (AUC) 3-6 שבועות לאחר הניתוח.	חשיפה סיסטמית נעה בין ירידה פי 3 לעליה פי 2 מריכוז התרופה לפני הניתוח. מסקנת החוקרים היתה שחידוש התרופה לאחר הניתוח צריכה להיות למינון האפקטיבי הנמוך ביותר.	(8)
Atorvastatin	Biliopancreatic diversion with duodenal switch	מחקר פרוספקטיבי, פרמקוקינטי, ללא אקראיות (רנדומיזציה). 10 מטופלים עם השמנת יתר חולנית עוקבו בתרופה לפני הניתוח ואחריו, ונבדקה חשיפה מערכתית (AUC) 3-6 שבועות לאחר הניתוח.	נמצאה עליה של פי 2 בחשיפה לתרופה לאחר הניתוח.	(9)
Atorvastatin	RYGB (12 patients) and BPD (8 patients) biliopancreatic diversion with duodenal switch	מחקרים פרמקוקינטיים ראשונים בדקו 22 מטופלים מספר שבועות לאחר הניתוחים. מחקר פרמקוקינטי לבדיקת השפעה בעווח הארוך בוצע 27 חודשים לאחר ניתוח (עווח 21-45 חודשים). מסקנת החוקרים היא שיש לעקוב אחר יעילות ובטיחות התרופה לפחות שנה לאחר ניתוח מעקף.	נמצאו שינויים משמעותיים בחשיפה לתרופה לאורך הזמן לאחר הניתוח. לעומת העווח הקצר, במחקר ארוך העווח נראתה נורמליזציה ואף ירידה בחשיפה לתרופה לעומת הערכים לפני הניתוחים.	(21)
Propranolol Atenolol	Gastric resection with Billroth I (B1) anastomosis	מחקר פרמקוקינטי על 29 מטופלים לאחר ניתוח מעקף (קבוצת הבקרה: 18 מטופלים בריאים). ניתנה מנה אחת של 80 מ"ג פרופרנולול ומנה אחת של 100 מ"ג אטנולול.	רמות פרופרנולול בדם היו נמוכות בקבוצת הניסוי לעומת הבקרה (AUC נמוך ב־32%). לא נצפו הבדלים בין הקבוצות בריכוזי אטנולול.	(22)
תרופות מדכאות חיסון (אימונוסופרסיביות)				
Mycophenolic acid Sirolimus Tacrolimus	RYGB	מחקר פרמקוקינטי, 4 מטופלים על דיאליזה ו־2 מטופלים לאחר השתלת כלייה.	בבדיקת החשיפה לתרופות, יחס המינון לשלוש התרופות היה נמוך ביחס לערכים לפני הניתוח (מול קבוצת ביקורת היסטורית). המלצת החוקרים היא מעקב צמוד לאחר רמות תרופה אימונוסופרסיבית במטופלים לאחר ניתוח בריאטרי.	(23)
Cyclosporine A	Jejunoileal bypass	מחקר פרמקוקינטי. נחקרה החשיפה לתרופה במטופלת שעברה השתלת כבד וניתוח מעקף לפני 26 שנים, לעומת 7 מטופלי השתלת כבד ללא מעקף.	נמצאו ריכוזי תרופה נמוכים יותר משמעותית (~50%) במטופלת עם ניתוח המעקף. מסקנת החוקרים היא כי יש לשקול מינונים גבוהים יותר של התרופה במנותחי מעקף.	(24)
נוגדי קרישה (אנטיתרומבוטים)				
Warfarin	Complete gastrectomy and RY esophagojejunostomy	**פרשת חולה:** אישה בת 71 עם אנמנזה של פרפור פרוזדורים כרוני ו־INR יציב לפני ניתוח במינון 5-6 מ"ג/יום. לאחר הניתוח, נדרשו מינונים עד 20 מ"ג/יום כדי להגיע ל־INR טיפולי.	בשחרור הומשך הניטור. כשלושה חודשים לאחר השחרור מבית החולים המטופלת פיתחה קריש דם בריאות, ונתגלה INR של 1.3 על מינון 8.5 מ"ג/יום. שוב נעשה ניטור ושינוי מינון עד להתייצבות של 10 מ"ג/יום עם INR של 2.37.	(10)

תרופה	סוג ניתוח	תיאור מחקר	תוצאה	ביבליוגרפיה
Warfarin	RYGB and gastric banding	Retrospective matched-cohort study. 27 מטופלים כרוניים בתרופה לפני ואחרי ניתוח בריאטרי הותאמו לקבוצת ביקורת של 59 מטופלים שעברו ניתוחים אחרים בקיבה. נבדקו שינויי מינונים מהמינון לפני הניתוח, בשבועות 1 ו־8, ושוב ב־3 ו־6 חודשים.	לאחר הניתוח הבריאטרי חל שינוי משמעותי סטטיסטית של ירידה במינונים מלפני הניתוח בכל הזמנים מלבד בחודש 6. לא נצפה שינוי סטטיסטי משמעותי במינונים בקבוצת הביקורת. 20 מטופלים (74.1%) חוו ירידה של 20% ומעלה במינון לעומת 32.2% מקבוצת הביקורת. שינויים משמעותיים נצפו בניתוח מעקף אך לא בניתוחי טבעת. מסקנת החוקרים היא שמינוני Warfarin לאחר ניתוח בריאטרי יורדים לאחר הניתוח אך חוזרים למינונים לפני ניתוח לאחר כ־6 חודשים.	[11]
תרופות פסיכיאטריות				
Venlafaxine Duloxetine Sertraline Citalopram Escitalopram	RYGB	מחקר פרמקוקינטי. החשיפה לתרופות נבחנה ב־12 מטופלים לפני ניתוח וכן בחודשים 1, 6 ו־12 לאחר ניתוח.	ב־8 מתוך 12 המטופלים כחודש לאחר הניתוח רמות התרופות ירדו ב־54% בממוצע (36-80%). ב־6 ממטופלים אלו AUC חזר לרמות לפני ניתוח (או יותר) תוך 6 חודשים. 4 מטופלים סבלו מהחמרה בסימני דיכאון, וב־3 ממטופלים אלו ההחמרה עברה תוך 12 חודשים. 3 מתוך 4 מטופלים אלו היו עם AUC נמוך כחודש לאחר הניתוח, וחזרה של AUC לנורמה היה קשור בציון תסמיני טוב יותר. מסקנת החוקרים היא שמטופלים ב־SRI הראו ירידה בזמינות הביולוגית כחודש לאחר ניתוח מעקף. המלצתם היא ניטור פסיכיאטרי צמוד לאחר הניתוח.	[25]
Sertraline	RYGB	מחקר פרמקוקינטי. 5 מטופלים לאחר ניתוח מעקף הושוו ל־5 מטופלים ללא מעקף לאחר מנה של 100 מ"ג.	החשיפה לתרופה (AUC) וכן ריכוז תרופה מקסימאלי בדם היו נמוכים יותר משמעותית במטופלים שעברו ניתוח מעקף.	[26]
Duloxetine	RYGB	מחקר פרמקוקינטי. החשיפה לתרופה הושוותה בין 10 מטופלים כשנה לאחר ניתוח מעקף לקבוצת ביקורת. שתי הקבוצות קיבלו מנה של 60 מ"ג.	החשיפה לתרופה נמצאה נמוכה יותר משמעותית (57%) במטופלים שעברו ניתוח מעקף. מסקנת החוקרים היא כי ישנה ירידה משמעותית בריכוז התרופה לאחר ניתוח בריאטרי, ויש לנטר ולעקוב אחר מטופלים בתרופה זאת ובאנטידפרסנטים אחרים.	[27]
תרופות לסוכרת				
Metformin	RYGB	מחקר פרמקוקינטי, מנה אחת, ללא סמיות. 16 מטופלים לא סוכרתיים לאחר ניתוח מעקף הושוו ל־16 מטופלים בעלי BMI ומין מתואמים.	היתה עליה של 21% בערכי AUC במנותחים בהשוואה לקבוצת הביקורת, והזמינות הביולוגית עלתה ב־50%. מסקנת החוקרים היא שישנה עליה בספיגת מטפורמין לאחר הניתוח ויש לעקוב על מנת למנוע רעילות.	[12]
תרופות גסטרואינטסטינאליות				
Ranitidine	Biliopancreatic diversion	מחקר פרמקוקינטי ב־7 נשים, ללא סמיות. שמונה חודשים - 3 שנים לאחר ניתוח מעקף תריסריון, קיבלו המטופלות מנה אחת של 150 מ"ג (2 מטופלות) או מנה אחת של 300 מ"ג.	ריכוזי התרופה בדם במטופלות אלו תאמו ריכוזים בדם של מטופלים בריאים במחקרים קודמים. מסקנת החוקרים היא כי אין שינוי בריכוזי רניטידין לאחר הניתוח, וניתן להישתמש במינונים רגילים.	[28]
מניעת הריון				
Oral contraceptives	Biliopancreatic diversion	מחקר פרוספקטיבי, סטטוס הורמונאלי של 40 נשים לאחר ניתוח מעקף תריסריון נבדק יומיים ושבעה ימים לאחר הניתוח, וכן 3, 6 ו־12 חודשים לאחר הניתוח.	מתוך 9 נשים שהשתמשו בגלולות למניעת הריון, 2 נכנסו להריון לא מתוכנן למרות שימוש באותו אמצעי מלפני הניתוח. מטופלות שהשתמשו בשני אמצעי מניעה שונים או באמצעי מניעה לא דרך הפה (כגון זריקות או התקן) לא נכנסו להריון. מסקנת החוקרים היא כי יתכן וגלולות למניעת הריון אינן בטוחות מספיק וכי יש להוסיף ולחקור.	[29]
תת־פעילות בלוטת התריס				
Levothyroxine	RYGB	**ארבע פרשות חולים:** בדיקת TSH לפני ואחרי ניתוח מעקף במתן של טבליות לעומת סירופ.	4 מטופלות על טבליות Levothyroxine ו־TSH תיקון לפני הניתוח, הראו TSH גבוה מהנורמה לאחר הניתוח. לאחר החלפת הטבליות בתכשיר נוזלי ה־TSH חזר לנורמה. נסיון לחזור לטבליות לאחר 17 חודשים העלה שוב את ה־TSH.מסקנת החוקרים היתה שיש לשקול מעבר לתכשיר נוזלי של levothyroxine לאחר RYGB.	[30]

switch) הודגמה עלייה ברמות התרופה בדם. תוצאות אלו ניתנות להסבר על בסיס אופייה המטבולי של התרופה; התרופה עוברת מטבוליזם משמעותי על ידי אנזימי CYP450 3A4 בתאי המעי, עוד לפני הגעתה למחזור הדם הכללי. אנזימים אלו מתבטאים בעוצמה גבוהה באזורים העליונים של המעי הדק ובעוצמה נמוכה בחלקים התחתונים של המעי הדק [6]. לכן, מעקף של אותם אזורי מעי העשירים באנזימים עשוי להפחית את הפירוק שעוברת התרופה עוד בטרם הגעתה למחזור הדם, וכך מתקבלת זמינות ביולוגית גבוהה יותר לאחר הניתוח [9]. ירידה בספיגה יכולה להיות מוסברת על ידי מעבר מהיר של התרופה המונע ספיגה מלאה. אותם מטופלים נבדקו כעבור 21–45 חודשים. לעומת בדיקתם זמן קצר לאחר הניתוח, במחקר ארוך הטווח נצפה נירמול ואף ירידה בערכי התרופה לעומת הערכים לפני הניתוחים. ניתן להסביר זאת בהסתגלות של מערכת העיכול

לאחר מספר חודשים, עם עלייה בביטוי האנזימים הרלוונטיים באזורי המעי השונים לאחר הניתוח.

ורפרין (Warfarin) היא תרופה נוספת שבה שינויי רמות בדם הם קריטיים, ונראה כי קיימת חשיבות מרובה למעקב רציף לאחר הניתוח ושינויי מינונים באופן תדיר בהתאם ל־INR. בספרות המקצועית מדווח על פרשת חולה, מטופלת שנזקקה לשינויי מינונים עד למינון הגבוה פי ארבעה (20 מ"ג) מהמינון לפני הניתוח. לבסוף, פיתחה קריש בריאה לנוכח INR נמוך והתייצבה על מינון כפול מהמינון לפני הניתוח [10]. במחקר רטרוספקטיבי גדול יותר של 27 מטופלים, נצפתה השפעה הפוכה של ירידה במינונים הנדרשים לרמות טיפוליות (תרפויטיות) בששת החודשים הראשונים לאחר הניתוח, ואז עלייה חזרה למינוני טרום ניתוח [11]. בטבלה 1 במאמר זה ניתן למצוא את סקירת רוב המחקרים הזמינים נכון להיום על שינויים בספיגת תרופות לאחר ניתוחים בריאטריים, ואת המלצותינו לנוכח המידע הקיים.

המלצות למטופלים המשתחררים מבית החולים לאחר ניתוח בריאטרי

בפרק זה, נציג את תמצית ההמלצות הקליניות לטיפול בתרופות במטופלים לאחר ניתוחים בריאטריים, המבוססות על ההמלצות הבינלאומיות [7], וכן מאמרים בנושא.

- מומלץ להשתמש בפורמולציות נוזליות לפחות למשך חודשיים לאחר הניתוח (אולם להימנע מפורמולציות המכילות סורביטול או סוכרים אחרים שאינם נספגים לנוכח הסיכון ל־Dumping syndrome). לחלופין, ניתן לעבור לדרכי מתן לא פומיות. אם אין, מומלץ להשתמש בפורמולציה לשחרור מיידי ולהורות למטופל לכתוש את הטבליה או לפתוח את הקפסולה, ולפזר את האבקה בנוזל לפני המתן. יש לוודא שאכן התרופה ניתנת לריסוק או לפתיחה, כגון תרופות בשחרור מושהה שאינן ניתנות לכתישה. יש לקרוא את העלון לצרכן או להיוועץ ברוקח או ברוקח קליני לצורך הוריות נטילה.
- בניתוח מעקף, יש לשקול להימנע מפורמולציות בשחרור מושהה או בציפוי אנטרי גם לאחר החודשיים הראשונים.
- מומלץ למדוד רמות בדם או לעקוב במסגרת מעבדה אחר השפעת תרופות שבהן ניתן לעשות זאת, ולא רק מיד לאחר הניתוח. בתרופות אחרות (כגון תרופות פסיכיאטריות) יש לעקוב קלינית לאחר תגובת המטופל.
- שינויים בספיגת התרופות עלולים להתרחש גם מספר חודשים לאחר הניתוח, על כן חשוב להדריך את המטופל, לדווח על שינויים בתגובות לתרופות ולהיות במעקב לאורך זמן.
- יש לשים לב לתרופות הזקוקות לסביבת קיבה חומצית או מזון על מנת להיספג, כיוון שלאחר ניתוח בריאטרי (בעיקר מעקף ושרוול) קיימת הפרשה פחותה של חומצה גסטרית וכן ירידה באכילה. דוגמה לתרופות הנכללות בקטגוריה זאת: Carbamazepine, Phenytoin, Selegiline, ועוד.
- לפני השחרור מבית החולים חשוב לתת הנחיות ברורות (מרופא, מנתח או רוקח קליני) בנוגע לחלופות הנדרשות לטיפול הקבוע בתרופות, כולל תרופות מרשם ששונו, תרופות ללא מרשם, גלולות, תוספי תזונה ותרופות הומיאופתיות הניטלות על בסיס קבוע. שילוב רוקחים או רוקחים קליניים כיועצים לטיפול בתרופות בשחרור המטופלים נראה כמועיל למנתחים ולמטופלים.
- כיוון שמומלץ לקחת תוספים לאחר הניתוח כגון מולטיוויטמין, סידן וברזל, יש להנחות את המטופל כי עלולות להיות יחסי גומלין בין תרופתיים עם תוספים אלו (כגון יחסי גומלין עם סוגי אנטיביוטיקה כגון טטרציקלינים וקווינולונים או עם אלטרוקסין). על כן, יש להיוועץ עם רופא או רוקח לפני לקיחת כל תרופה חדשה ולדווח על נטילת תוספים.
- חשוב להדריך את המטופל להימנע מתרופות מסויימות, גם כאלה הניתנות לרכישה ללא מרשם רופא, העלולות לפגוע בקיבה הנותרת ולמצוא חלופות כאשר ניתן. תרופות אלו כוללות: NSAID's, Salicylates, Corticosteroids, ואחרות.
- כיוון שמטופלות הלוקות בהשמנת יתר, שעברו ניתוח בריאטרי ונוטלות גלולות למניעת הריון נמצאות בסיכון מוגבר לקרישיות יתר, מומלץ להדריך מטופלות להפסיק טיפול הורמונאלי המכיל אסטרוגן מחזור אחד לפני הניתוח בגלולות למניעת הריון, וכשלושה שבועות לפני בחלופות אסטרוגן, פעולה שתפחית את הסיכון לפקקת (טרומבוזיס) לאחר הניתוח. חשוב להדריך על מניעת הריון לאחר הניתוח לנוכח עלייה בפוריות ושינויים בספיגת גלולות דרך הפה, ובעיקר לאחר ניתוחי מעקף. מומלץ להפנות לרופא נשים לבחירת חלופה מתאימה. אין מידע על ספיגת גלולות לאחר ניתוחי שרוול וטבעת [7].
- קיימות תרופות נוספות העלולות לסכן מטופלים לאחר ניתוחים בריאטריים, בעיקר בחודשים הראשונים לאחר הניתוח. מומלץ לעקוב באופן שוטף ואף להימנע מהן במידת האפשר. לנוכח הסיכון המוגבר להיפוגליקמיה לאחר הניתוח, יש להימנע מתרופות העלולות לגרום להיפוגליקמיה, כגון תרופות ממשפחת סולפונילאוראה ומגליטינידים (Repalinide, Glipizide, Glibenclamide ואחרות) [7]. ניתן להמשיך טיפול באינסולין במינון מופחת לפי עקומת סוכר, וכן ניתן להמשיך טיפול ב־Metformin אם ערכי הסוכר מחייבים זאת. אולם יש לשקול מינון מופחת לנוכח העלייה בספיגה [12]. בקטגוריה זו נכללות גם תרופות המעלות סיכון לאבנים בכיס מרה (Gemfibrozil, Octreotide) כיוון שחלה עלייה בשכיחות אבנים במרירה (כיס המרה) לאחר הניתוח [13]. כמו כן, לנוכח הסיכון המוגבר להתייבשות לאחר הניתוח והשפעה משתנת של הניתוח עצמו, יש לנהוג במשנה זהירות עם תרופות משתנות (Diuretics) ואף להימנע מנטילתן במידת האפשר [14]. בניתוחי מעקף (RYGB ומעקף תריסריון) מומלץ להחליף טיפול פומי למניעת הריון לדרך מתן חלופית, לנוכח סיכון לירידה ביעילות הטיפול בדרך פומית.

לסיכום

הגידול המהיר במספר המנותחים הבריאטריים מחייב תשומת לב מירבית ועמידה על המשמר בכל הנוגע לטיפול בתרופות באוכלוסייה זו. במקרים רבים מנותחים אלו נוטלים תרופות רבות למחלות הרקע שלהם, וכפי שמפורט במאמר זה, אל לנו להתייחס לטיפול בתרופות בחולים אלה באותו האופן שבו אנו מתייחסים למטופלים שלא עברו ניתוח בריאטרי. ניטור קליני הדוק, ולעיתים אף בדיקות רמות התרופה בדם, הכרחיים על מנת לספק למנותחים אלו את הטיפול הרפואי הטוב ביותר. מורכבות הבעיה הנדונה במאמר זה מחייבת זמינות של צוות רפואי מלווה הכולל רוקח/ת קליני/ת, תזונאי/ת, רופאים ואחיות, על מנת לתת מענה מיטבי למגוון הנושאים המחייבים תשומת לב ופתרונות בסוגיה זו.

קיים צורך מובהק במחקר משמעותי נוסף, הן במחקרים קליניים בבני אדם והן במחקרים טרום קליניים בבעלי חיים, היכולים לחשוף מידע לגבי השינויים האפשריים בספיגת תרופות שונות לאחר ניתוחים בריאטריים. יש לעודד גם את השימוש

בתוכנות מחשב היכולות לדמות את השינויים הפיזיולוגיים עקב הניתוח הבריאטרי וכך לחזות את ההשפעה האפשרית על תרופות שונות. עם הצטברות דיווחים נוספים בספרות יהיה זה קל יותר לחזות את ההשפעה האפשרית של ניתוחים בריאטריים על מתן תרופות שונות, ולספק למנותחים בריאטריים את הטיפול הרפואי המיטבי. ●

מחבר מכותב: אריק דהן
המחלקה לפרמקולוגיה קלינית, בית הספר לרוקחות, הפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן גוריון בנגב, ת.ד. 653, באר שבע 84105
טלפון: 08-6479483
פקס: 08-6479303
דוא"ל: arikd@bgu.ac.il

ביבליוגרפיה

1. *Kushner RF & Noble CA*, Long-term outcome of bariatric surgery: an interim analysis. Mayo Clinic Proceedings, 2006;81: S46-S51.
2. *Raziel A, Sakran N, Szold A & al,* Mid-term follow-up after laparoscopic sleeve gastrectomy in obese adolescents, Isr Med Assoc J, 2014;16:37-41.
3. *Dahan A, Miller JM, Hilfinger S & al,* High-permeability criterion for BCS classification: Segmental/pH dependent permeability considerations, Molecular Pharmaceutics, 2010;7:1827-1834.
4. *Padwal R, Brocks D & Sharma AM,* A systematic review of drug absorption following bariatric surgery and its theoretical implications, Obesity Reviews, 2010;11:41-50.
5. *Zur M, Hanson AS & Dahan A*, The complexity of intestinal permeability: Assigning the correct BCS classification through careful data interpretation, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2014;61:11-17.
6. *Berggren S, Gall C, Wollnitz N & al,* Gene and protein expression of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and CYP3A4 in the small and large human intestine, Molecular Pharmaceutics, 2007;4:252-257.
7. *Mechanick JI, Youdim A, Jones DB & al,* Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient-2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery, Surgery for Obesity and Related Diseases, 2013;9:159-191.
8. *Skottheim IB, Stormark K, Christensen H & al,* Significantly altered systemic exposure to atorvastatin acid following gastric bypass surgery in morbidly obese patients, Clin Pharmacol Ther, 2009;86:311-318.
9. *Skottheim IB, Jakobsen GS, Stormark K & al,* Significant increase in systemic exposure of atorvastatin after biliopancreatic diversion with duodenal switch, Clin Pharmacol Ther, 2010;87:699-705.
10. *Sobieraj D, Wang F & Kirton O*, Warfarin resistance after total gastrectomy and Roux-en-Y esophagojejunostomy, Pharmacotherapy, 2008;58:1537-1541.
11. *Irwin AN, McCool KH, Delate T & Witt DM,* Assessment of warfarin dosing requirements after bariatric surgery in patients requiring long-term warfarin therapy, Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy, 2013;33:1175-1183.
12. *Padwal RS, Gabr RQ, Sharma AM & al,* Brocks, Effect of gastric bypass surgery on the absorption and bioavailability of metformin, Diabetes Care, 2011;34:1295-1300.
13. *Sardo P & Walker J,* Bariatric surgery: Impact on medication management, Hospital Pharmacy, 2008;43:113-120.
14. *Hallersund P, Sjöström L, Olbers T & al,* Gastric bypass surgery is followed by lowered blood pressure and increased diuresis - long term results from the Swedish Obese Subjects (SOS) study, PLoS ONE, 2012;7:e4969.
15. *Magee SR, Shih G & Hume A,* Malabsorption of oral antibiotics in pregnancy after gastric bypass surgery, The Journal of the American Board of Family Medicine, 2007;20:310-313.
16. *De Smet J, Colin P, De Paepe J & al,* Oral bioavailability of moxifloxacin after Roux-en-Y gastric bypass surgery, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2012;67:226-229.
17. *Padwal RS, Ben-Eltriki M, Wang X & al,* Effect of gastric bypass surgery on azithromycin oral bioavailability, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2012;67:2203-2206.
18. *Pavlovsky C, Egorin MJ, Shah DD & al,* Imatinib mesylate pharmacokinetics before and after sleeve gastrectomy in a morbidly obese patient with chronic myeloid leukemia, Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy, 2009;2:1152-1156.
19. *Wills SM, Zekman R, Bestul D & al,* Tamoxifen malabsorption after Roux-en-Y gastric bypass surgery: case series and review of the literature, Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy, 2010;30:217-217.
20. *Park D, Shah D, Egorin M & Beumer J*, Disposition of temozolomide in a patient with glioblastoma multiforme after gastric bypass surgery, J Neurooncol, 2009;93:279-283.
21. *Jakobsen G, Skottheim I, Sandbu R & al,* Long-term effects of gastric bypass and duodenal switch on systemic exposure of atorvastatin, Surg Endosc, 2013;27:2094-2101.
22. *Wójcicki J, Wojciechowski G, Wójcicki M & al,* Pharmacokinetics of propranolol and atenolol in patients after partial gastric resection: a comparative study, E J Clin Pharmacol, 2000;56:75-79.
23. *Rogers CC, Alloway RR, Alexander JW & al,* Pharmacokinetics of mycophenolic acid, tacrolimus and sirolimus after gastric bypass surgery in end-stage renal disease and transplant patients: a pilot study, Clinical Transplantation, 2008;22:281-291.
24. *Chenhsu R-Y, Wu Y, Katz D & al,* Dose-adjusted cyclosporine c2 in a patient with jejunoileal bypass as compared to seven other liver transplant recipients, Therapeutic Drug Monitoring, 2003;25: 665-670.
25. *Hamad G, Helsel J, Perel J & al,* The effect of gastric bypass on the pharmacokinetics of serotonin reuptake inhibitors, Am J Psychiatry, 2012;169:256-263.
26. *Roerig JL, Steffen K, Zimmerman C & al,* Preliminary comparison of sertraline levels in

postbariatric surgery patients versus matched nonsurgical cohort, Surgery for Obesity and Related Diseases, 2012;8:62-66.

27. *Roerig JL, Steffen KJ, Zimmerman C & al,* A comparison of duloxetine plasma levels in postbariatric surgery patients versus matched nonsurgical control subjects, Journal of Clinical Psychopharmacology, 2013;33:479-484.

28. *Adami G, Gandolfo P, Esposito M & Scopinaro N,* Orally-administered serum ranitidine concentration after biliopancreatic diversion for obesity. Obes Surg, 1991;1:293-294.

29. *Gerrits E, Ceulemans R, van Hee R & al,* Contraceptive treatment after biliopancreatic diversion needs consensus, Obesity Surgery, 2003;13:378-382.

30. *Pirola I, Formenti A, Gandossi E & al,* Oral liquid l-thyroxine (l-T4) may be better absorbed compared to l-T4 tablets following bariatric surgery, Obesity Surgery, 2011;23:1493-1496.