

ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Wpłynęło: 20.11.2008 • Poprawiono: 22.11.2008 • Zaakceptowano: 22.11.2008

© Akademia Medycyny

Zmiany w farmakokinetyce leków doustnych po zabiegach resekcyjnych na żołądku

Pharmacokinetic changes of orally administered drugs in patients after gastrectomy

Edyta Szalek¹, Dawid Murawa², Edmund Grześkowiak¹,
Agnieszka Kamińska¹, Karol Połom²

¹ Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Oddział Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej I, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu



Streszczenie

Częściowa lub całkowita resekcja żołądka prowadzi do zmian patofizjologicznych w obrębie przewodu pokarmowego, które mogą wpływać na wchłanianie leków. Zmiany te dotyczą wzrostu pH w soku żołądkowym, zmian czynności motorycznej przewodu pokarmowego, redukcji powierzchni wchłaniania, zaburzeń wchłaniania tłuszczów. Wyniki nielicznych badań farmakokinetycznych przeprowadzonych u pacjentów po zabiegach całkowitej lub częściowej resekcji żołądka wykazują zmiany w wartościach parametrów: K_a (stała szybkości absorpcji), T_{max} (czas wystąpienia stężenia maksymalnego leku we krwi), C_{max} (stężenie maksymalne leku we krwi) i AUC (pole powierzchni pod krzywą zależności zmian stężenia leku we krwi od czasu). Wielkość tych zmian prawdopodobnie zależy od rodzaju przeprowadzonego zabiegu na żołądku (tj. Roux-Y, Billroth I, Billroth II). Niezbędne są kolejne badania określające zmiany farmakokinetyki leków podawanych doustnie u pacjentów po resekcji żołądka. *Anestezjologia i Ratownictwo 2008; 2: 448-453.*

Słowa kluczowe: gastrektomia, farmakokinetyka, wchłanianie

Summary

Gastric surgery can affect absorption of orally administered drugs. The results of available pharmacokinetic investigations revealed the changes in values of K_a (absorption rate constant), T_{max} (time to reach peak concentration), C_{max} (peak plasma concentration) and AUC (area under the plasma concentration time curve) for more analyzed drugs in patients who underwent gastrectomy. The essential consequences of gastrectomy which influence on altered drug pharmacokinetics include: increase of pH, delayed gastric emptying and motility alterations and surface area reduction. The changes in drug absorption probably depends on the kind of surgical procedures for gastrectomy: Roux-Y, Billroth I or Billroth II. Further studies are needed to verify these findings, because pharmacokinetics of orally administered drugs in gastrectomized patients are poorly investigated. *Anestezjologia i Ratownictwo 2008; 2: 448-453.*

Keywords: gastrectomy, pharmacokinetics, absorption

W 1980 r. rak żołądka był najczęściej występującym nowotworem złośliwym na świecie. Od drugiej połowy XX wieku notuje się jednak gwałtowny, stale postępujący spadek częstości występowania raka

żołądka. Główną przyczyną spadku zachorowań dopatruje się w pełniejszej, bardziej zróżnicowanej diecie. Jedyną formą leczenia raka żołądka z intencją wyleczenia jest zabieg chirurgiczny. Inne formy leczenia

onkologicznego mające na celu uzupełnienie leczenia chirurgicznego są aktualnie stosowane jedynie w kontrolowanych programach naukowych oraz w ramach wielośrodkowych doświadczeń klinicznych. W programach tych, jako leczenie dodatkowe stosuje się głównie chemioterapię, rzadziej w skojarzeniu z radioterapią (adiuwantowa chemioradioterapia) [1,2]. Inne wskazania do wykonania resekcji żołądka obejmują poważne powikłania choroby wrzodowej i zwężenie odźwiernika [3]. Wprowadzenie antybiotykoterapii oraz inhibitorów pompy protonowej przy leczeniu choroby wrzodowej poważnie ograniczyło liczbę wykonywanych zabiegów resekcji żołądka z powodów nienowotworowych. Niemniej istnieje duża liczba pacjentów po zabiegu gastrektomii, u których stosuje się doustną drogę farmakoterapii chorób współistniejących (np. nadciśnienie, cukrzyca) bez jakichkolwiek informacji określających stężenie leku we krwi w tej grupie chorych.

Podanie doustne leku jest najczęstszym sposobem podania leku, chociaż dla wielu substancji charakteryzuje się zmiennym osobniczo wchłanianiem, a uzyskiwane stężenia leków we krwi są zróżnicowane. Szczególnie wysoką zmienność międzyosobniczą w zakresie stężeń wykazują preparaty o modyfikowanym uwalnianiu. Można się spodziewać, że u pacjentów po częściowej lub całkowitej resekcji żołądka zmiany wchłaniania leków podanych doustnie będą jeszcze bardziej wyraźne. Absorpcja jest początkowym etapem składającym się na losy leku w ustroju (LADMER), zatem wszelkie czynniki wpływające na wchłanianie substancji leczniczych w przewodzie pokarmowym mogą rzutować na ich stężenia we krwi oraz parametry farmakokinetyczne, które ostatecznie służą do ustalenia efektywnego schematu dawkowania.

LADMER to akronim określający wzajemnie nakładające się procesy, którym podlega lek w ustroju po podaniu doustnym: **L**: uwalnianie leku z jego postaci farmaceutycznej (ang. *liberation, drug release*), **A**: wchłanianie (absorpcja) substancji czynnej do krwi, ogólnie do kompartmentu centralnego (ang. *absorption*), **D**: dystrybucja w organizmie (ang. *distribution*), **M**: metabolizm (ang. *metabolism*), **E**: wydalanie (ang. *excretion*), **R**: efekt leku (ang. *response*).

Metabolizm i wydalanie leku składają się na proces jego eliminacji [4].

Celem procesu uwalniania substancji leczniczej z postaci leku jest dostarczenie jej w formie rozproszenia molekularnego, które gwarantuje możliwość

transportu przez membrany komórkowe lub przestżenie międzykomórkowe [5]. Na proces uwalniania leku składają się trzy etapy: rozpad postaci leku, rozpuszczenie substancji leczniczej, dyfuzja leku do miejsca wchłaniania [6]. W przypadku roztworów stosowanych doustnie, etap uwalniania jest pominięty. Dla większości pozostałych postaci leku podawanych doustnie, gdy substancja lecznicza występuje w stanie stałym, musi ulec najpierw rozpuszczeniu np. w soku żołądkowym. W celu zapewnienia szybkiej absorpcji lek podaje się w postaci tabletek, które już w żołądku ulegają rozpadowi na mniejsze cząstki, z których substancja lecznicza podlega szybkiemu uwalnianiu [5]. Leki o modyfikowanym uwalnianiu charakteryzują się przedłużonym lub opóźnionym w czasie uwalnianiem substancji leczniczej, co gwarantuje stały poziom leku we krwi przy jednoczesnej redukcji częstotliwości dawkowania. Jednym z parametrów określających m.in. proces uwalniania jest t_{lag} tj. czas opóźnienia wchłaniania (ang. *lag time*). Prędkość uwalniania leku, o której decyduje głównie postać leku, wpływa na szybkość kolejnego procesu jakim jest absorpcja. Szybkość procesu absorpcji leku zależy zarówno od cech leku (lipofilność, masa cząsteczkowa, stopień dysocjacji, efekt pierwszego przejścia w ścianie jelita), jak i cech kompartmentów, przez które wędruje lek (pH środowiska, obecność mechanizmów transportujących, interakcje z glikoproteiną P, stopień wiązania z białkami, trwałe wiązanie z niektórymi tkankami, interakcje farmakokinetyczne) [4,6]. Znaczenie poszczególnych czynników w procesie wchłaniania leku zależy od drogi podania. pH środowiska odgrywa istotną rolę przy podaniu podjęzykowym, doodbytniczym oraz doustnym, natomiast mniejsze znaczenie ma dla podania podskórnego, domięśniowego czy dożylnego. Efekt pierwszego przejścia jest obecny przy podaniu doustnym, dożylnym, natomiast jest ograniczony w przypadku podania podskórnego, doodbytniczego, podjęzykowego i domięśniowego [4]. Transport leków podanych doustnie przez błony biologiczne odbywa się na drodze różnych mechanizmów: dyfuzji biernej, transportu przez tworzenie par jonowych, transportu konwekcyjnego (przenikanie przez pory), transportu przenośnikowego (aktywnego i ułatwionego) bądź pinocytozy [6]. W trakcie procesu absorpcji lek podlega już procesom dystrybucji oraz eliminacji. Przy podaniu donaczyniowym wchłanianie leku zachodzi bardzo szybko, stąd proces ten w obliczeniach farmakokinetycznych jest pomijany.

Pomimo iż proces dystrybucji leku rozpoczyna się w trakcie wchłaniania, za początek tej fazy kinetycznej uznaje się maksymalne stężenie leku, jakie zarejestrowano we krwi [4]. Rozmieszczenie leku w organizmie nie zawsze przebiega jednorodnie. W przypadku niektórych leków (np. letrozol), zwłaszcza o charakterze lipofilnym, wykazano zjawisko redystrybucji [7]. Lek po osiągnięciu kompartmentu centralnego może zostać wydzielony z żółcią do światła przewodu pokarmowego, z którego zostaje powtórnie wchłonięty. Jest to wtórny proces kinetyczny, który wynika z krążenia wątrobowo – jelitowego (ang. *Entero Hepatic Circulation*, EHC) [4].

Kolejnym etapem losów leków w organizmie jest metabolizm. Procesy biotransformacji, którym podlega lek w organizmie można podzielić na reakcje I fazy (reakcje utleniania, redukcji, hydrolizy), które unieczynniają lub aktywują wprowadzony do organizmu lek i reakcje II fazy (reakcje sprzęgania np. z kwasem glukuronowym, acetylacji, alkilacji), w wyniku których powstaje związek przygotowany do wydalenia z organizmu.

Absorpcja leku jest tym procesem, który po resekcji żołądka może ulec zmianom na różnych jego etapach: adsorpcji (ang. *adsorption*), absorpcji (ang. *absorption*), penetracji (ang. *penetration*), kumulacji (ang. *cumulation*), przepuszczalności (ang. *permeability*), wypompowywania (ang. *efflux*), redystrybucji na poziomie błony lub komórki (ang. *redistribution*) [4].

Dynamikę zmian stężenia leku w czasie jego absorpcji z przewodu pokarmowego określa stała szybkości wchłaniania - γ (ang. *absorption rate constant*), którą oblicza się techniką odejmowania z wykorzystaniem minimum dwóch punktów z krzywej $c = f(t)$, które należą do fazy absorpcji. Innym parametrem dobrze charakteryzującym fazę wchłaniania leku jest t_{lag} , czyli czas opóźnienia wchłaniania, który opisuje opóźnienie z jakim rozpoczyna się proces wchłaniania leku. Wartość t_{lag} wyznacza punkt przecięcia krzywej $c = f(t)$ z osią czasu, a obliczyć go można z następującego wzoru:

$$t_{lag} = (\ln B - \ln C) / (\beta - \gamma)$$

\ln - logarytm naturalny

B - stężenie ekstrapolowane dla fazy eliminacji

C - stężenie ekstrapolowane dla fazy absorpcji

β - stała szybkości eliminacji

γ - stała szybkości absorpcji

Czas opóźnienia wchłaniania zależy od takich czynników jak: postać leku, niewydolność krążenia,

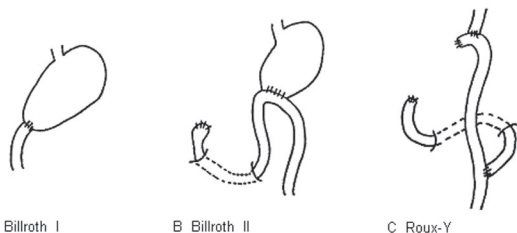
słaby przepływ krwi przez przewód pokarmowy, silne wiązanie leku z białkami, zmiany patologiczne śluzówki przewodu pokarmowego, niekorzystne zmiany pH środowiska, duża ilość pokarmu, zaburzenia perystaltyki, wiązanie leku ze składnikami pokarmu i tworzenie niewchłanialnych kompleksów. Jest to zatem parametr, który obok stałej szybkości wchłaniania, może służyć do oceny zmian w opóźnieniu procesu absorpcji leków np. po zabiegu gastrektomii.

Całkowite wycięcie żołądka wiąże się z poważnym naruszeniem równowagi czynnościowej układu pokarmowego. Po całkowitym wycięciu żołądka znikają mechanizmy występujące fizjologicznie, związane z funkcją żołądka jako narządu. Zaburzenia wynikające z braku żołądka można podzielić na mechaniczno-metaboliczne oraz niedoborowo-metaboliczne. Do pierwszej grupy należy zespół poposiłkowy i alkaliczne zapalenie przełyku z powodu zarzucania treści pokarmowej. Druga grupa zaburzeń to: niedokrwistość, osteoporoza i/lub osteomalacja oraz utrata masy ciała [1,2]. Częściowa lub całkowita resekcja żołądka prowadzi do zmian patofizjologicznych w obrębie przewodu pokarmowego, które mogą wpływać na wchłanianie leków. Obejmują one wzrost pH w świetle żołądka, zmiany czynności motorycznej, redukcję powierzchni wchłaniania, zaburzenia wchłaniania tłuszczów [3,8]. Przy takich zmianach w przewodzie pokarmowym można spodziewać się zaburzeń w farmakokinetyce leków, które będą wyrażone w wartościach podstawowych parametrów: stałej szybkości absorpcji (K_a), stężenia maksymalnego (C_{max}), czasu wystąpienia stężenia maksymalnego (T_{max}), pola powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (AUC, ang. *area under the plasma concentration time curve*), dostępności biologicznej (F, ang. *bioavailability*; ułamek dawki leku, który dostaje się do krążenia ogólnego przy podaniu pozanaczyniowym), biologicznego okresu półtrwania ($t_{0,5}$).

Alkaliczacja pH w świetle pozostawionej części żołądka po zabiegu gastrektomii wpływa na wzrost stopnia jonizacji słabych kwasów i spadek pKa słabych zasad. Stała dysocjacji jest to taka wartość pH, przy której liczba cząsteczek zjonizowanych danego związku jest równa liczbie cząsteczek niezjonizowanych. Wartości stałej dysocjacji pKa leku oraz pH środowiska determinują szybkość dyfuzji biernej leku, która jest najczęstszym mechanizmem transportu leków przez błony biologiczne w przewodzie pokarmowym [6]. Wzrost pH w świetle żołądka po gastrektomii może

zatem ograniczać wchłanianie leków o charakterze kwaśnym.

Czynność motoryczna żołądka jest regulowana przez zwoje śródmięśniowe i podśluzówkowe oraz przez nerw błędny, a także gałęzie współczulne ze splotu trzewnego. Ważną rolę w procesie regulacji perystaltyki odgrywają bodźce wywierane przez rozciąganie mechaniczne, acetylocholinę, gastrynę, cholecystokininę i prawdopodobnie wiele innych czynników [1,2]. Czynność motoryczna żołądka wpływa na gromadzenie, rozdrabnianie i okresowe przesuwanie papki pokarmowej do dwunastnicy. Zmiany w czynności motorycznej żołądka po częściowej jego resekcji uzależnione są od rodzaju przeprowadzonego zabiegu na żołądka, chociaż nie należy oczekiwać, że konkretny typ zabiegu u każdego pacjenta wpłynie w jednaki sposób na procesy opróżniania żołądka. Zabieg typu Billroth I polega na wytworzeniu połączenia żołądkowo-dwunastniczego, Billroth II – połączenia żołądkowo-jelitowego. Inaczej cały problem będzie wyglądał w przypadku całkowitej resekcji żołądka gdzie substytutem w całości staje się jelito cienkie. Rycina 1. przedstawia najpowszechniej obecnie stosowaną metodę rekonstrukcji po całkowitej resekcji żołądka tzw. metodę Roux-en-Y [9].



Rycina 1. Połączenie typu Billroth I (a), Billroth II (b), Roux-Y (c) [9]

Zespolenie po częściowej resekcji żołądka na pętli sposobem Roux bez wagotomii prawdopodobnie w niewielkim stopniu wpływa na czas opróżniania żołądka (ang. *gastric emptying rate*, GER) [10], natomiast zabiegi typu Billroth I i II zaburzając motorykę przyspieszają opróżnianie pozostawionego fragmentu żołądka. GER determinuje szybkość osiągnięcia miejsca absorpcji w jelicie przez substancję leczniczą, a więc określa ostatecznie kształt krzywej $c = f(t)$. GER wydłuża się wraz z objętością żołądka oraz ze wzrostem pH treści. Dobrym markerem służącym do oceny upośledzenia czasu opróżniania żołądka jest paracetamol, wchłania-

jący się tylko w jelitach, dla którego wydłużenie GER wiąże się z upośledzeniem wchłaniania [11,12].

Nie do końca sprecyzowane zaburzenia wchłaniania leków po gastrektomii mogą w różny sposób wpływać na ich absorpcję, dlatego cenne pozostają badania farmakokinetyczne, które przeprowadzono z udziałem pacjentów po częściowej resekcji żołądka oraz dawniej wykonywanych powszechnie zabiegach wagotomii. Brakuje natomiast przede wszystkim badań odnośnie chorych po całkowitej resekcji żołądka. Przewidywane bowiem teoretycznie zmiany w farmakokinetyce leku nie muszą mieć znaczenia klinicznego.

Przykłady leków o zmienionej farmakokinetyce po częściowej lub całkowitej resekcji żołądka

W jednym z najwcześniej przeprowadzonych badań oceniających wpływ gastrektomii na stężenie sulfafurazolu (lek o charakterze kwaśnym), etambutolu (lek o charakterze obojętnym) i chinidyny (lek o charakterze zasadowym) wykazano redukcję szybkości wchłaniania dla wszystkich trzech substancji po zabiegu Billroth I z wagotomią. W przypadku zespolenia Billroth I bez wagotomii nie zaobserwowano podobnych zmian [13]. W badaniach Wójcickiego i wsp. [14] poddano porównawczej ocenie farmakokinetykę propranololu, leku o charakterze lipofilnym oraz hydrofilnego atenololu u pacjentów ($n=29$) po częściowej resekcji żołądka. Zabieg ten z wytworzeniem połączenia żołądkowo-dwunastniczego (Billroth I) zaburza przede wszystkim motorykę dystalnej części pozostawionego żołądka [3]. Parametry farmakokinetyczne propranololu u pacjentów po częściowej resekcji żołądka różniły się w sposób istotny od tych, które obliczono dla pacjentów zdrowych. U chorych po gastrektomii otrzymujących doustnie propranolol uzyskano niższe o 20% stężenie maksymalne, mniejszą o 32% wartość AUC, a jednocześnie wydłużone działanie (wzrost biologicznego okresu półtrwania $t_{0,5}$ o 25%). Oznacza to osiągnięcie niższych stężeń w całym przedziale dawkowania, chociaż działanie leku ulega wydłużeniu. Nie wykazano natomiast różnic istotnych statystycznie w wartościach analizowanych parametrów u chorych otrzymujących atenolol [14]. W innym porównawczym badaniu farmakokinetyki propranololu u pacjentów przed i po wagotomii (bez resekcji) wykazano przede wszystkim wydłużenie procesu wchłaniania (zmniejszenie stałej szybkości

Tabela 1 Zmiany parametrów farmakokinetycznych (T_{max} , C_{max} , AUC) piwoksylu cefcapenu (CCAP-PI) i AS-9324 (proleków odpowiednio cefcapenu i ceftyzoksymu) u pacjentów po częściowej lub całkowitej gastrektomii w porównaniu do pacjentów zdrowych, wg Fujimoto i wsp. [9]

Ilek	Rodzaj procedury chirurgicznej	T_{max}	C_{max}	AUC
CCAP-PI	Gastrektomia całkowita	↓	↓	↓
	Billroth I	↑	↓	↓
	Billroth II	↑	↓	↓
AS-924	Gastrektomia całkowita	↓	↔	↔
	Billroth I	↑	↓	↔
	Billroth II	↓	↑	↔

wchłaniania K_a) i opóźnienie czasu wystąpienia stężenia maksymalnego t_{max} (3,2 vs. 2,4 h) [15]. Interesujące wyniki otrzymał Fujimoto i wsp. [9] w badaniu farmakokinetyki piwoksylu cefcapenu i (CCAP-PI) oraz AS-924. Obie substancje są prolekami antybiotyków (odpowiednio dla cefcapenu – CCAP i ceftyzoksymu – CTIZ). Pierwsza z analizowanych substancji charakteryzowała się lipofilnością, druga – charakterem hydrofilnym. Wyniki tego badania (tabela 1) były uzależnione od typu zabiegu (Billroth I vs. Billroth II vs. Roux). Wartości t_{max} uległy skróceniu dla obu leków po zabiegu całkowitej resekcji. Stężenie maksymalne oraz AUC piwoksylu cefcapenu zmniejszyły się po wszystkich typach zabiegów chirurgicznych, natomiast dla ceftyzoksymu nie odnotowano większych zmian w wartościach tych parametrów. Zróżnicowane wyniki tego doświadczenia sugerują ostrożność w teoretycznym przewidywaniu i uogólnianiu zmian farmakokinetyki leków dla wybranych jednostek chorobowych.

Pośród określonych zmian występujących w przewodzie pokarmowym u pacjentów po gastrektomii trudno wytypować tę, która odgrywa najistotniejszą rolę w ograniczaniu wchłaniania [16]. Pomimo, iż

większość substancji wchłania się w jelicie cienkim, częściowa lub całkowita resekcja żołądka może wpływać na procesy związane z przygotowaniem substancji leczniczej do procesu absorpcji, a zmiany funkcjonalne i anatomiczne w przewodzie pokarmowym po gastrektomii mogą decydować o stopniu i szybkości wchłaniania. Niezbędne są kolejne badania określające zmiany farmakokinetyki leków u pacjentów po resekcji żołądka z uwzględnieniem i porównaniem grupy chorych po całkowitej i częściowej resekcji w celu ustalenia efektywnego schematu dawkowania leków w każdej z grup pacjentów. Możliwość zmienionej farmakokinetyki leków, stosowanych doustnie w okresie okołoperacyjnym, powinna być rozpatrywana u chorych po resekcji żołądka

Adres do korespondencji:

Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej

i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań

Tel. (+48 22) 627 39 86; E-mail: czechow73@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Murawa D. Praca doktorska. Odległa ocena jakości życia chorych po całkowitej resekcji żołądka z powodu raka z uwzględnieniem zmian morfologicznych okolicy zespolenia przełykowo-jelitowego. Poznań; 2004.
2. Murawa D, Murawa P, Oszkinis G, Biczysko W. Long-term consequences of total gastrectomy: quality of life, nutritional status, bacterial overgrowth and adaptive changes in esophagojejunostomic mucosa. *Tumori* 2006; 92: 26-33.
3. Szelać A, Grotthus B, Smreka A, Marszałik P, Skrzypiec M, Merwid-Ląd A, Trocha M. Farmakokinetyka leków podawanych doustnie u pacjentów po resekcji żołądka. *Gastroenterol Pol.* 2004; 11(2): 153-8.
4. Grabowski T. Farmakokinetyka i biofarmacja. www.biokinetyka.pl
5. Janicki S, Sznitowska M, Zieliński W. Dostępność farmaceutyczna i dostępność biologiczna leków. Warszawa: Ośrodek Informacji „Polfa”; 2001.
6. Orzechowska-Juzwenko K. Farmakologia kliniczna. Wrocław: Górnicki Wydawnictwo Medyczne; 2006.

7. Dyderski S, Grześkowiak E, Szałek E, Szkutnik D, Dubai V, Drobniak L. Comparative bioavailability study of two preparations of letrozole in healthy subjects. *Arzneimittelforschung*. 2005;55(9): 514-9.
8. Gubbins PO, Bertch KE. Drug absorption in gastrointestinal disease and surgery. *Pharmacotherapy* 1989; 9(5): 285-95.
9. Fujimoto M. Pharmacokinetics of cefcapene pivoxil and AS-924 in gastrectomized patients. *Int J Antimicrob Agents* 2001 Nov; 18(5): 489-94.
10. Rieu PN, Van Kroonenburgh MJ, Jansen JB, Joosten HJ, Lamers CB. Gastric emptying after partial gastrectomy without vagotomy with primary Roux-en-Y or Billroth II anastomosis. *Nucl Med Commun* 1989 Oct; 10(10): 715-22.
11. Willems M, Quartero AO, Numans ME. How useful is paracetamol absorption as a marker of gastric emptying? A systematic literature study. *Dig Dis Sci*. 2001 Oct; 46(10): 2256-62.
12. Ueno T, Tanaka A, Hamanaka Y, Suzuki T. Serum drug concentrations after oral administration of paracetamol to patients with surgical resection of the gastrointestinal tract. *Br J Clin Pharmacol* 1995 Mar; 39(3): 330-2.
13. Venho VM, Aukee S, Jussila J, Mattila MJ. Effect of gastric surgery on the gastrointestinal drug absorption in man. *Scand J Gastroenterol* 1975; 10(1): 43-7.
14. Wójcicki J, Wojciechowski G, Wójcicki M, Kostyrka R, Sterna R, Gawronska-Szklarz B, Pawlik A, Drozdziak M, Kozłowski K. Pharmacokinetics of propranolol and atenolol in patients after partial gastric resection: a comparative study. *Eur J Clin Pharmacol* 2000 Apr; 56(1): 75-9.
15. Valdivieso A, Calvo R, Gonzalez JP, Mugica JA, Suarez E. Influence of several surgical techniques in peptic ulcer disease on the oral kinetic of a basic drug. *Acta Chir Belg* 1993 May-Jun; 93(3): 88-91.
16. Gubbins PO, Bertch KE. Drug absorption in gastrointestinal disease and surgery. Clinical pharmacokinetic and therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 1991 Dec; 21(6): 431-47.