

OPIS PRZYPADKU/CASE REPORT

Wpłynęło/Submitted: 22.03.2011 • Poprawiono/Corrected: 05.09.2011 • Zaakceptowano/Accepted: 12.09.2011

© Akademia Medycyny

Farmakokinetyka paracetamolu u pacjentki po zabiegu całkowitej gastrektomii - opis przypadku
Pharmacokinetics of paracetamol in patient after total gastrectomy – case report**Edyta Szalek¹, Agnieszka Kamińska¹, Dawid Murawa², Karol Połom², Bartosz Urbaniak⁴, Matylda Sobiech¹, Tomasz Grabowski⁵, Paweł Murawa^{2,3}, Zenon J. Kokot⁴, Edmund Grześkowiak¹**¹ Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu² I Oddział Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu³ Zakład Patologii Nowotworów, Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu⁴ Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu⁵ Centrum Badań Farmakokinetycznych "FILAB", RAVIMED Sp. z o.o., Łajski**Streszczenie**

Wstęp. Gastrektomia, częściowa bądź całkowita, powoduje zmiany anatomiczne oraz czynnościowe układu żołądkowo-jelitowego, które mogą wpływać na proces absorpcji doustnie podawanych leków, czego konsekwencją będą zmiany ich farmakokinetyki. Paracetamol w postaci doustnej jest szeroko stosowany w monoterapii oraz terapii skojarzonej w celu leczenia bólu o umiarkowanym nasileniu, zwłaszcza w późniejszym okresie pooperacyjnym u pacjentów po resekcji żołądka. **Opis przypadku.** Celem pracy była analiza farmakokinetyki paracetamolu po podaniu jednorazowym u pacjentki po całkowitej gastrektomii. *Anestezjologia i Ratownictwo 2011; 5: 442-446.*

Słowa kluczowe: paracetamol, gastrektomia, farmakokinetyka

Abstract

Background. The main method of gastric carcinoma treatment is surgical stomach resection which can be either partial or complete. Gastrectomy results in an anatomic and functional changes in the digestive tract, which can affect the absorption of oral medications, and thereby lead to changes in the pharmacokinetics of these drugs. Some of the post-gastrectomy patients are treated with oral paracetamol for moderate pain relief. In this group of patients the blood concentration of paracetamol may not reach the therapeutic level. Oral paracetamol is widely used in monotherapy and combined therapy in order to treat pain of moderate intensity, especially in the post-operative period. **Case report.** The aim of this study was to analyse the pharmacokinetics of oral paracetamol after the first dose in patient after total gastrectomy. *Anestezjologia i Ratownictwo 2011; 5: 442-446.*

Keywords: paracetamol, gastrectomy, pharmacokinetics

Wstęp

Rak żołądka należy do najczęściej występujących nowotworów złośliwych na świecie. W Polsce, wg danych Krajowego Rejestru Nowotworów, w 2008 roku zanotowano 3265 nowych zachorowań u mężczyzn (standaryzowany współczynnik zachorowalności 12,0/100 tys.) oraz 1838 u kobiet (standaryzowany współczynnik zachorowalności 4,7/100 tys.), a z powodu tego nowotworu zmarło w 2008 r. 3547 mężczyzn (standaryzowany współczynnik umieralności 12,7/100 tys.) i 2026 kobiet (standaryzowany współczynnik umieralności 4,6/100 tys.) [1]. Do rozwoju raka żołądka dochodzi w wyniku oddziaływania czynników środowiskowych (pokarmy słone, wędzone, marynowane, zakażenie *Helicobacter pylori*) oraz/lub zmian genetycznych (mutacja genu: TP53, BRCA2). Podstawowym sposobem terapii raka żołądka jest leczenie chirurgiczne, wobec udowodnionej jego ograniczonej chemo- i radiowrażliwości. Resekcja całkowita żołądka z limfadenektomią D2 jest standardem leczenia chirurgicznego inwazyjnego raka żołądka, natomiast w przypadku wczesnych nowotworów ograniczonych do błony śluzowej możliwa jest resekcja endoskopowa. Usunięcie narządu powoduje zmianę anatomiczną oraz czynnościową układu żołądkowo-jelitowego, która może wpływać na proces absorpcji doustnie podawanych leków, czego konsekwencją mogą być zmiany ich farmakokinetyki [2].

Cel pracy

Analiza parametrów farmakokinetycznych paracetamolu (acetaminofenu) i jego glukuronianu u pacjentki po zabiegu gastrektomii.

Opis przypadku

Pacjentka lat 85, przyjęta we wrześniu 2010 r. na Oddział Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej I Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu w celu leczenia operacyjnego, ze wstępnym rozpoznaniem raka żołądka. Chora uskarżała się na pobołowania w okolicy nad- i śródbrzusza o charakterze napadowym. Dolegliwościom tym towarzyszyły: ogólne osłabienie, uczucie pełności po posiłkach oraz wymioty. W badaniu przedmiotowym stwierdzono w nadbrzuszu środkowym patologiczny opór o nierównych obrysach i średnicy ok. 7 cm. W badaniu

gastroskopowym stwierdzono owrzodziały naciek ściany żołądka w obrębie trzonu. Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia operacyjnego. W znieczuleniu ogólnym wykonano zabieg całkowitej gastrektomii z rekonstrukcją przewodu pokarmowego typu Roux-en-Y oraz regionalną limfadenektomię do drugiego przedziału włącznie (tzw. D2).

Makroskopowo stwierdzono guz w żołądku o wymiarach 7 x 4 cm wzdłuż krzywizny większej z siecią o wymiarach 25 x 8 cm.

W badaniu mikroskopowym rozpoznano guz *adenocarcinoma partim solidum invasivum ventriculi*. Przebieg pooperacyjny bez powikłań. Chorą w 10 dobie po zabiegu w stanie ogólnym dobrym wypisano do domu.

Charakterystykę pacjentki przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Charakterystyka pacjentki

Table 1. Characteristics of the patient

Wiek [lata]	85
Masa ciała [kg]	50
BMI [kg/m ²]	22,2
Stężenie kreatyniny [mg/dl]	0,5
Klirens kreatyniny* [ml/min]	64,9
AspAT [U/l]	23
AlAT [U/l]	40
Rozpoznanie	<i>Adenocarcinoma partim solidum invasivum ventriculi</i>
Rozpoznanie histopatologiczne	G3,pT2,pN0 [3]
Leki przyjmowane w trakcie hospitalizacji	<i>bisoprolol</i> <i>enoxaparinum</i> <i>nitrazepamum</i>

*klirens kreatyniny obliczony wg wzoru Cockrofta-Gaulta [4]

Analiza farmakokinetyczna

Chorej w 10 dobie od zabiegu podano paracetamol (Paracetamol *Polfa Łódź*) w jednorazowej dawce 1000 mg. Pacjentka połknęła tabletki, popijając je wodą (ok. 200 ml) i nie spożywała żadnych posiłków przez 30 minut przed oraz po podaniu leku. W celu oznaczenia stężenia paracetamolu i jego głównego metabolitu – glukuronianu paracetamolu pobierano krew (1 ml) z żyły łokciowej w następujących punktach czasowych: 0,25; 0,5; 0,75; 1; 2; 3; 4; 6 godzin od przyjęcia leku. Dalsze pobieranie próbek było ograniczone koniecznością kontynuacji leczenia przeciwbólowego pacjentki. Pobraną krew odwirowywano (10 min, 4000 obr./min) w temp. +4 °C, oddzielano osocze i przenoszono je do polipropylenowych probówek

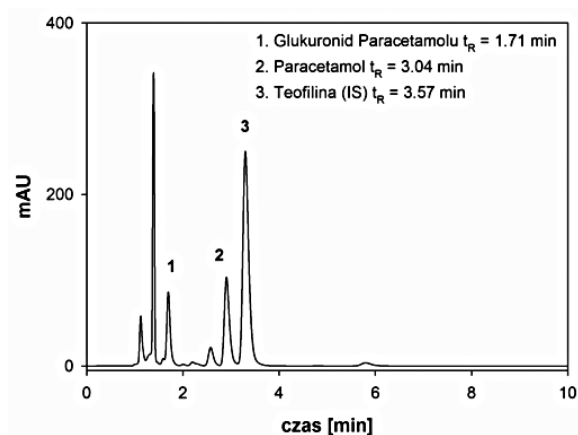
Tabela 2. Wartości parametrów farmakokinetycznych (PK) paracetamolu i jego glukuronianu po podaniu doustnym 1000 mg leku u analizowanej pacjentki po zabiegu całkowitej gastrektomii

Table 2. Pharmacokinetic parameters for paracetamol and glucuronide following the oral administration of a single 1000 mg dose in patient after total gastrectomy

PK	C_{max} [mg/L]	t_{max} [h]	AUC_{inf} [mg·h/L]	$AUMC_t$ [mg·h ² /L]	$t_{0,5}$ [h]	MRT [h]	k_e [h ⁻¹]	k_a [h ⁻¹]	V_d/F [l]	Cl/F [l/h]
paracetamol	6,94	0,75	20,87	38,83	1,88	2,85	0,40	6,63	129,6	47,91
glukuronian paracetamolu	16,76	3,0	110,8	230,51	3,05	5,65	0,23	-	-	-

Eppendorf'a. Próbkę zamrażano i przechowywano w temp. -20 °C do momentu analizy.

Oznaczenie stężenia paracetamolu i jego glukuronianu w surowicy krwi wykonano metodą HPLC z detekcją UV, która stanowiła adaptację metody Brunner i wsp. [5]. Parametry rozdzielania chromatograficznego: kolumna Agilent Hypersil BOS-C18 5µm, 4,6×150 mm (Agilent), faza ruchoma Na₂SO₄ – acetonitryl (93:7), szybkość przepływu fazy ruchomej 1,5 ml/min, długość fali detektora UV 254 nm, standard wewnętrzny – teofilina. Granica detekcji oraz dolna granica oznaczalności dla paracetamolu i jego glukuronianu wynosiła odpowiednio: 0,1 mg/L i 0,25 mg/L. Przykładowy chromatogram od analizowanej pacjentki przedstawiono na rycinie 1.

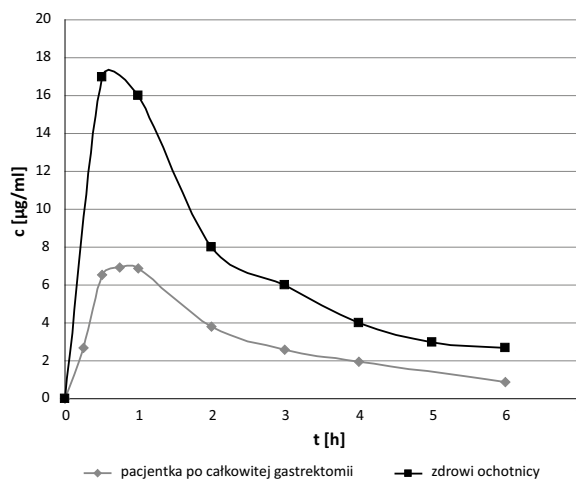


Rycina 1. Przykładowy chromatogram osocza pacjentki

Figure 1. The typical chromatogram for patient's plasma

Obliczenia parametrów farmakokinetycznych (PK), z zastosowaniem kinetyki bezmodelowej, wykonano przy użyciu programu WinNonlin® Professional

Version 5.3; Pharsight® Corp., USA. Parametry absorpcji obliczono za pomocą Microsoft Excel 2007. Wyznaczono dla paracetamolu i jego glukuronianu wartości C_{max} (stężenie maksymalne) i t_{max} (czas wystąpienia stężenia maksymalnego), obliczono pole powierzchni pod krzywą stężenie-czas (AUC – ang. *Area Under the Curve*), pole powierzchni pod pierwszym momentem krzywej ($AUMC$ – ang. *Area Under the first Moment Curve*), stałą szybkości eliminacji (k_e), biologiczny okres półtrwania fazy eliminacji ($t_{0,5\beta}$), średni czas przebywania leku w organizmie (MRT – ang. *mean residence time*), objętość dystrybucji (V_d), stałą szybkości wchłaniania (k_a), klirens (Cl) (tabela 2).



Wykres 1. Porównanie stężeń paracetamolu u pacjentki po całkowitej gastrektomii ze zdrowymi ochotnikami wg Rawlins i wsp. [6]

Graph 1. Comparison of concentrations of paracetamol in the patient after total gastrectomy and healthy volunteers according to Rawlins et al.

Omówienie

Większość leków ulega procesowi wchłaniania w jelicie cienkim, jednak całkowita lub częściowa resekcja żołądka może wpływać na przygotowanie substancji leczniczej do procesu absorpcji. Zmiany funkcjonalne i anatomiczne w przewodzie pokarmowym mogą decydować o stopniu i szybkości wchłaniania [2]. Według Gubbins i wsp. każdy zabieg chirurgiczny w obrębie przewodu pokarmowego wpływa na zmianę absorpcji leków [7]. Ważnym elementem terapii pacjenta po zabiegu jest zmniejszenie bólu pooperacyjnego. Paracetamol jest jednym z najczęściej stosowanych w leczeniu otwartym i zamkniętym leków przeciwbólowych, szczególnie w leczeniu bólu o umiarkowanym nasileniu. Wchłaniający się całkowicie w jelicie cienkim paracetamol jest dobrym markerem upośledzenia czasu opróżniania żołądka. Farmakokinetykę acetaminofenu po podaniu doustnym u pacjentów po resekcji żołądka ($n = 5$) analizowali już Ueno i wsp. [8], jednak lek podawany był w postaci roztworu. U analizowanych pacjentów stwierdzono redukcję t_{max} o 75%, wzrost C_{max} i AUC odpowiednio o 69% i 36% (w porównaniu do zdrowych ochotników). Zmiany te prawdopodobnie były wynikiem skrócenia czasu opróżniania żołądka [8].

U analizowanej pacjentki po podaniu doustnym paracetamolu w postaci tabletki stwierdzono obniżenie wartości stężenia maksymalnego paracetamolu ($6,94 \mu\text{g/ml}$) w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami ($17,0 (\pm 3,3)$ [9] vs. $17,7 (\pm 4,0)$ [6] vs. $23,9 (\pm 9,2)$ [10]). Uzyskane przez pacjentkę C_{max} paracetamolu mieściło się w dolnej granicy zakresu stężeń terapeutycznych leku ($5-20 \mu\text{g/ml}$), co wiązało się z koniecznością wdrożenia dalszego leczenia przeciwbólowego. Dodatkowo wykazano u pacjentki redukcję wartości $AUC_{inf} = 20,87 \text{ (mg}\cdot\text{h)/l}$ w porównaniu do zdrowych ochotników ($77,8 (\pm 13,7)$ [9] vs. $44,0 (\pm 3,7)$ ($\text{mg}\cdot\text{h)/l}$ [6]) i skrócenie biologicznego okresu półtrwania ($t_{0,5} = 1,88 \text{ h}$ vs. $2,7 (\pm 0,2) \text{ h}$ [6]). Czas osiągnięcia stężenia maksymalnego paracetamolu u pacjentki ($t_{max} = 0,75 \text{ h}$) był porównywalny do wartości t_{max} według danych z piśmiennictwa ($0,5 \pm 0,1 \text{ h}$ [9] vs. $0,5 \text{ h}$

[6] vs. $0,8 \pm 0,4 \text{ h}$ [10]). O wpływie zabiegu gastrektomii na wchłanianie leku świadczy zwiększona wartość k_a u pacjentki w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami – $6,63 \text{ h}^{-1}$ vs. $2,4 (\pm 1,3) \text{ h}^{-1}$.

Acetaminofen jest metabolizowany w wątrobie do nieaktywnego farmakologicznie glukuronianu i siarczanu. We krwi badanej chorej stwierdzono prawidłowe stężenia enzymów wątrobowych (tabela 1). W niniejszym badaniu obliczono parametry farmakokinetyczne dla głównego metabolitu paracetamolu – glukuronianu. Zaobserwowano wyraźny wzrost wartości takich parametrów PK metabolitu, jak: C_{max} , t_{max} , AUC w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami, które wynosiły odpowiednio: $16,76 \mu\text{g/ml}$ (vs. $10,0 \pm 2,4 \mu\text{g/ml}$ [9]), 3 h (vs. 2 h [9]), $110,8 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ (vs. $66 \pm 15 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ [9]). W przypadku nieaktywnego metabolitu paracetamolu, uzyskane wyniki, świadczące o jego przedłużonej eliminacji, nie mają znaczenia klinicznego. Jest to jednak informacja o znaczeniu poznawczym. Jeśli podobny efekt wystąpiłby dla leku z aktywnym metabolitem, moglibyśmy obserwować wzrost działań niepożądanych.

Niniejszy opis przypadku wykazuje potrzebę monitorowania stężenia leków u pacjentów po zabiegu gastrektomii, celem określenia stopnia upośledzenia procesu wchłaniania i rozważenia zmiany drogi podania leku. Dodatkowy wniosek to informacja, że nawet leki, które nie wchłaniają się w żołądku, mogą mieć istotnie zredukowane stężenia po zabiegu gastrektomii. Pacjenci zatem z tej grupy mogą być narażeni na nieefektywne (doustne) leczenie chorób przewlekłych.

Adres do korespondencji

Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 852 90 57

✉ czechow73@wp.pl

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W. Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa: Centrum Onkologii, Instytut Onkologii; 2008.
2. Szalek E, Murawa D, Grześkowiak E, Kamińska A, Połom K. Zmiany w farmakokinetyce leków doustnych po zabiegach resekcyjnych na żołądka. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2008;2:448-53.
3. Sobin LH, Compton CC. TNM seventh edition: what's new, what's changed: communication from the International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer* 2010;116:5336-9.
4. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
5. Brunner LJ, Bai S. Simple and rapid assay for acetaminophen and conjugated metabolites in low-volume serum samples. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1999;732:323-9.
6. Rawlins MD, Henderson DB, Hijab AR. Pharmacokinetics of Paracetamol (Acetaminophen) after Intravenous and Oral Administration. *Europ J Clin Pharmacol* 1977;11:283-6.
7. Gubbins PO, Berth KE. Drug absorption in gastrointestinal disease and surgery. Clinical pharmacokinetics and therapeutics implications. *Clin Pharmacokinet* 1991;21:431-47.
8. 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 Pharmac* 1995;39:3302.
9. Shinoda S, Aoyama T, Aoyama Y, Tomioka S, Matsumota Y, Ohe Y. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Acetaminophen Analgesia in Japanese Patients with Chronic Pain. *Biol Pharm Bull* 2007;30:157-61.
10. Crome P, Rizeq M, George S, Braithwaite RA, Jones PW. Drugs absorption may be delayed after stroke: results of the paracetamol absorption test. *Age Ageing* 2001;30:391-3.