

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 10.01.2020 • Zaakceptowano/Accepted: 20.03.2020

© Akademia Medycyny

Leczenie bólu pooperacyjnego u pacjentów otyłych

Postoperative pain treatment in obese patients

Joanna Porażka¹, Wojciech Połom², Edyta Szalek¹

¹ Katedra Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Klinika Urologii, Gdański Uniwersytet Medyczny



Streszczenie

Otyłość jest chorobą cywilizacyjną XXI wieku, a liczba osób otyłych stale wzrasta. W tej grupie pacjentów zachodzi wiele zmian patofizjologicznych, które należy uwzględnić w procesie leczenia bólu pooperacyjnego. W otyłości obserwuje się zwiększoną wrażliwość na ból, a także zmiany w farmakokinetyce leków. Szczególną uwagę należy również zwrócić na konieczność ograniczenia zastosowania opioidów u chorych z otyłością z powodu zwiększonego ryzyka obturacyjnego bezdechu sennego. Z tego względu u pacjentów otyłych zaleca się stosowanie technik analgezji regionalnej, które skutecznie obniżają nasilenie bólu pooperacyjnego oraz działań niepożądanych. Celem artykułu jest podsumowanie najistotniejszych zmian patofizjologicznych wynikających z otyłości w kontekście leczenia bólu pooperacyjnego. *Anestezjologia i Ratownictwo 2020; 14: 82-88.*

Słowa kluczowe: otyłość, ból pooperacyjny, farmakokinetyka leków przeciwbólowych

Abstract

Obesity is civilization disease and number of obese patients increase worldwide. Many pathopsychological changes are observed in this group of patients, what should be taking into account in postoperative pain treatment. Increase pain sensitization and alterations in drug's pharmacokinetics are observed in obesity. Particular attention should also be paid to the need to limit use of opioids in obese patients because of the increased risk of obstructive sleep apnea. Therefore, regional analgesia techniques, which effectively reduce the severity of postoperative pain and side effects are recommended in obese patients. The aim of the article is to summarize the most important pathophysiological changes resulting from obesity in the context of postoperative pain management. *Anestezjologia i Ratownictwo 2020; 14: 82-88.*

Keywords: obesity, postoperative pain, pharmacokinetics of analgesic drugs

Wstęp

Zgodnie z definicją podaną przez WHO głównym kryterium otyłości jest BMI (ang. *body mass index*) przekraczające 29,9 kg/m². Choroba ta stanowi jeden z głównych problemów zdrowotnych krajów rozwiniętych, a liczba osób otyłych stale wzrasta [1].

Otyłość niesie za sobą zwiększone ryzyko wielu chorób współistniejących, także tych wymagających leczenia chirurgicznego. Istnieje wiele doniesień opisujących wpływ otyłości na rozwój schorzeń gastroenterologicznych. W chorobach dróg żółciowych otyłość i nadwaga są znanymi czynnikami ryzyka pojawienia się kamieni żółciowych. Otyłość często powiązana

z insulinoopornością, hiperinsulinemią czy zespołem metabolicznym, może przyczyniać się do schorzeń takich jak: zapalenie, polipy czy rak pęcherzyka żółciowego. Otyłość to także czynnik zwiększający ryzyko niektórych nowotworów min. przełyku, żołądka, jelita grubego czy nerki, w których jedną z metod leczenia jest całkowita bądź częściowa resekcja narządu. Warto również zwrócić uwagę na wzrastającą liczbę przeprowadzanych zabiegów bariatrycznych zarówno w Polsce jak i na świecie. Chociaż obecny stan wiedzy pozwala na przeprowadzanie operacji u pacjentów otyłych, także tych z otyłością olbrzymią, ta choroba nadal sprzyja powikłaniom okołoperacyjnym [2]. Dużym wyzwaniem jest prawidłowe leczenie bólu pooperacyjnego w tej grupie pacjentów. Źle kontrolowany ból skutkuje upośledzeniem czynności układu oddechowego, pokarmowego czy immunologicznego, dlatego tak istotne jest utrzymanie prawidłowej kontroli bólu w okresie pooperacyjnym. U otyłego pacjenta celem leczenia bólu pooperacyjnego jest poprawa funkcji oddechowych bez powodowania nadmiernej sedacji, zapewnienie komfortu, ale także możliwie wczesne i pełne uruchomienie [3]. W tej grupie chorych należy wziąć pod uwagę wiele czynników takich jak: zwiększona wrażliwość na ból, zmiany w farmakokinetyce leków czy zwiększone ryzyko niewydolności oddechowej. Celem artykułu jest podsumowanie najistotniejszych zmian patofizjologicznych wynikających z otyłości w kontekście leczenia bólu pooperacyjnego.

Wrażliwość na ból

Otyłość jest związana z licznymi zmianami patofizjologicznymi, które mogą wpływać na odczucie bólu [4]. Również choroby współistniejące niosą ze sobą problemy w leczeniu bólu pooperacyjnego w tej grupie pacjentów. Przykładem może być utrudnione gojenie ran i ból związany z neuropatiami u pacjentów otyłych z cukrzycą [5]. Badania przeprowadzone na modelu zwierzęcym wskazują na zmiany w odczuciu bólu w otyłości. Guillemot-Legris i wsp. wykazali, że u myszy z otyłością wywołaną dietą wysokotłuszczową, ból pooperacyjny trwał znacząco dłużej niż w grupie kontrolnej. Wynikający z otyłości przedłużający się ból pooperacyjny może być spowodowany zwiększoną aktywnością komórek glejowych w rdzeniu kręgowym, zwiększoną ekspresją neurotrofin proanalgezyjnych, a także markerów zapalnych i aktywności makrofagów w nerwie kulszowym. Badanie wskazuje

również na indukcję stresu retikulum endoplazmatycznego w rdzeniu kręgowym i nerwie kulszowym u myszy otyłych. Stres ten został niedawno uznany za proces biorący udział w regulacji odczuwania bólu w modelu cukrzycowego bólu neuropatycznego, a także w modelach bólu neuropatycznego i zapalnego [6]. Inne badanie wskazuje na indukowaną otyłością nadaktywność jądra nerwu trójdzielnego, co skutkuje nasilonym czuciem bólu u myszy otyłych [7]. Potwierdzają to m.in. ostatnie badania przeprowadzone u pacjentów poddanych chirurgicznemu leczeniu raka płuc. Majchrzak i wsp. wykazali, że niezależnie od rodzaju przeprowadzonego zabiegu pacjenci otyli odczuwają silniejszy ból niż chorzy o prawidłowym BMI [8]. Uważa się, że otyłość może również sprzyjać utrzymywaniu się przewlekłego stanu zapalnego w organizmie. Otyli posiadają nadmierną objętość tkanki tłuszczowej, zarówno w trzewiach jak i w przestrzeniach wewnątrz- i około mięśniowych, co jest przyczyną podwyższonych mediatorów stanu zapalnego, tj. interleukina 6, białko C-reaktywne czy czynnik martwicy nowotworów [9].

Obturacyjny bezdech senny

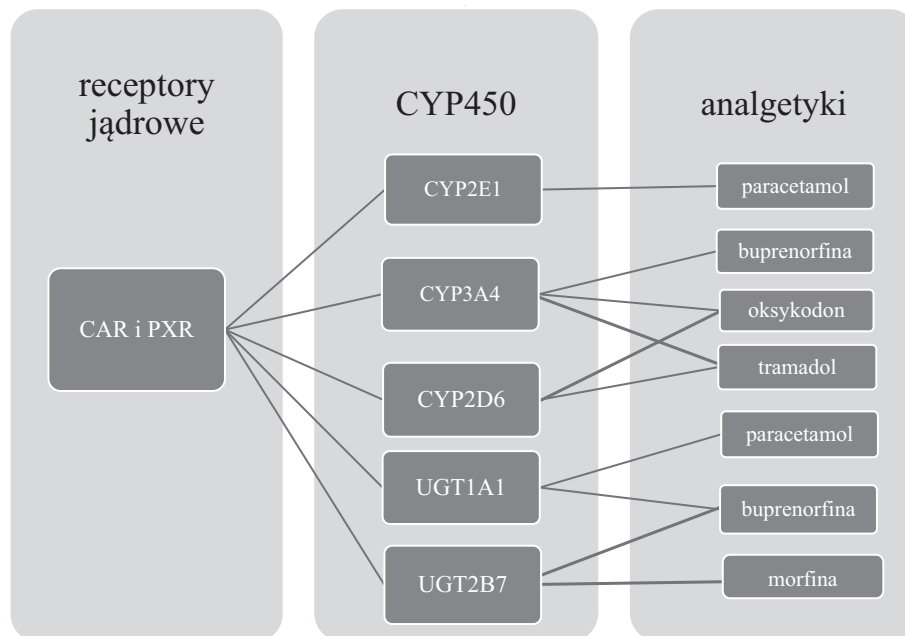
Obturacyjny bezdech senny (OBS) to choroba, która polega na powtarzających się epizodach zatrzymania lub ograniczenia przepływu w drogach oddechowych podczas snu, związana z zapadaniem się górnych dróg oddechowych. Każdy bezdech powiązany jest ze spadkiem saturacji i epizodami niedotlenienia. Głównym czynnikiem ryzyka występowania OBS jest otyłość. OBS sprzyjają nie tylko określone parametry antropometryczne (BMI, obwód szyi i skorygowany obwód szyi), lecz także zaburzenia metaboliczne związane z tzw. hormonami otyłości. Częstość występowania OBS wśród dorosłych waha się od 9-38%, a badania pokazują, że wzrost wagi pacjenta o 10% aż 6-krotnie nasila ryzyko OBS [11]. OBS może zwiększać ryzyko powikłań po zabiegach chirurgicznych. U pacjentów cierpiących z powodu OBS w leczeniu bólu pooperacyjnego należy zwrócić szczególną uwagę na wybór najskuteczniejszego a zarazem najbezpieczniejszego sposobu leczenia, przeznaczonego dla tej grupy chorych. Pacjenci otyli znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia bezdechu obturacyjnego po zastosowaniu opioidów. Ze względu na niewielką ilość badań dotyczących leczenia bólu pooperacyjnego u pacjentów z OBS, aktualne

wytyczne opierają się przede wszystkim na opiniach ekspertów. Opioidy, benzodiazepiny czy barbiturany zmniejszają aktywność ośrodków oddechowych i nasilają obturację górnych dróg oddechowych, dlatego Amerykańskie Towarzystwo Anestezjologiczne zaleca ograniczenie ich stosowania u pacjentów ze zdiagnozowanym lub obarczonym ryzykiem wystąpienia OBS. W związku z tym u pacjentów otyłych bezpieczniejsze będzie zastosowanie analgezji regionalnej i NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne) [3,12]. W celu zapobiegania niedotlenieniu nocnemu zaleca się tlenoterapię u pacjentów otyłych w okresie pooperacyjnym. W tej grupie pacjentów powinno się niezwłocznie po operacji włączyć leczenie za pomocą CPAP (ang. *continuous positive airway pressure*, stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych), monitorować saturację chorego, a także zapewnić odpowiednią pozycję w łóżku (unikając pozycji na wznak na rzecz leżenia na boku, brzuchu czy siedzenia) [13].

Zmiany patofizjologiczne w otyłości wpływające na farmakokinetykę leków

Zmiany zachodzące w otyłości mogą mieć wpływ na każdy etap procesu ADME (ang. absorption, distribution, metabolism, excretion) [3]. W kontekście farmakokinetyki leków przeciwbólowych największe znaczenie kliniczne mają zmiany aktywności enzymów metabolizujących leki. Ekspresja genów kodujących enzymy biorące udział w I i II fazie metabolizmu leków jest regulowana przez dwa receptory jądrowe: PXR (receptor pregnanu X) i CAR (konstytutywny receptor androstanu) [14]. Dlatego też różnice w ekspresji mRNA receptorów jądrowych w otyłości wpływają pośrednio na metabolizm wielu leków. U myszy z otyłością i cukrzycą zaobserwowano zwiększoną ekspresję mRNA dla PXR w porównaniu z grupą kontrolną [15]. Z kolei Vries i wsp. wykazali, że dieta wysokotłuszczowa i wysokowęglowodanowa nasila ekspresję obu receptorów jądrowych CAR i PXR u myszy [16]. Jednak nadal brakuje badań u ludzi, które jednoznacznie określiłyby wpływ otyłości na ekspresję CAR, PXR oraz genów kodujących enzymy metabolizujące leki. Wiele badań poświęcono aktywności enzymów z rodziny CYP450 w otyłości. Wykazano, że aktywność CYP3A4 – izoenzymu metabolizującego największy odsetek leków, w tym leki przeciwbólowe – jest zwiększona u osób otyłych, podobnie jak aktywność CYP2E1 metabolizującego m.in. paracetamol.

Pośrednio oceniano również aktywność izoenzymu CYP2D6, która ulegała nasileniu w otyłości, co wywnioskowano na podstawie zwiększonego klirensu deksfenfluraminy oraz nebiwololu u pacjentów otyłych w porównaniu ze szczupłymi. Niewielki wzrost aktywności wykazano dla izoenzymów CYP1A2 oraz CYP2C9 [17]. Wyniki badań dotyczących aktywności CYP2D6 w otyłości są niejednoznaczne. Donato i wsp. wskazali, że akumulacja lipidów obniża jego aktywność, czego przyczyną jest mniejsza ekspresja mRNA genów kodujących izoenzym [18]. Natomiast już badania *in vivo* przeprowadzone na modelu zwierzęcym nie potwierdziły istotnych różnic w aktywności CYP2D6 i poziomie mRNA [15]. Cheymol i wsp. [19] wykonali pośrednią ocenę aktywności CYP2D6 u ludzi, wykorzystując nebiwolol jako substrat. W przeciwieństwie do poprzednich badań zaobserwowali wzrost aktywności izoenzymu. Jednak w badaniach własnych, u pacjentów otyłych (n = 12), autorka [20] nie potwierdziła tej zależności. U pacjentów przyjmujących tramadol w celu leczenia bólu po zabiegu nefrektomii, stosunek AUC (pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu) i C_{max} (stężenie maksymalne) O-demetylotramadolu do tramadolu był podobny u pacjentów z otyłością, otyłością i współistniejącą cukrzycą oraz w grupie kontrolnej (pacjenci o prawidłowym BMI, niechorujący na cukrzycę) [20]. Aktywność enzymów mikrosomalnych razem ze zwiększonym przepływem krwi przez wątrobę, a także często związanym z otyłością tłuszczeniem wątroby skutkują zmianami w wartościach klirensu wątrobowego [21,22]. W otyłości klirens nerkowy wielu leków jest wyższy, ze względu na zwiększoną masę nerek, przepływ krwi przez nerki oraz filtrację kłębuszkową. Z drugiej strony pacjenci otyli są predysponowani do niewydolności nerek [22]. Kolejnym parametrem farmakokinetycznym, który zmienia się w otyłości jest objętość dystrybucji (V_d). Teoretycznie zwiększona ilość tkanki tłuszczowej powinna przyczyniać się do zwiększenia V_d leków lipofilnych, a obniżenia V_d leków hydrofilnych w otyłości. Jednak ze względu na to, że V_d zależy nie tylko od rozpuszczalności leku w lipidach, ale także od kilku innych czynników fizykochemicznych, tj. stopień wiązania leku z białkami, jonizacji, wielkości cząsteczki oraz właściwości tkanek ta zasada nie zawsze ma odzwierciedlenie w praktyce [21,22]. Przykładem może być propofol, którego objętość dystrybucji pomimo wysokiej lipofilności, nie zależy od BMI [23].



Rycina 1. Leki przeciwbólne, na których metabolizm mogą mieć wpływ zmiany w aktywności receptorów jądrowych i cytochromu P450

Figure 1. Analgesic drugs, whose metabolism might be affected by alterations in nuclear receptors and cytochrome P450 activity

Farmakokinetyka leków przeciwbólowych w otyłości

Morfina jest najstarszym opioidowym analgetykiem, metabolizowanym głównie przez gluronylotransferazę UGT2B7 do aktywnych metabolitów. Morfina jest również substratem dla glikoproteiny P (P-gp) – należącej do rodziny transporterów ABC (ATP – binding cassette; kasetka wiążąca ATP). Absorpcja morfiny po podaniu doustnym jest determinowana właśnie przez aktywność P-gp. Linares i wsp. [24] analizowali zależność pomiędzy jelitową ekspresją P-gp, MRP2, MRP3, UGT2B7, CYP3A4 a farmakokinetyką postaci doustnej morfiny u pacjentów z otyłością olbrzymią. W badaniu zaobserwowano wyższy stosunek AUC_{inf} metabolitów do AUC_{inf} morfiny, co prawdopodobnie było związane z podwyższonym poziomem jelitowej UGT2B7 i wskazuje na nasilenie glukuronidacji. Nie znaleziono korelacji między wartościami parametrów farmakokinetycznych a poziomem P-gp, CYP3A4, MRP2 i MRP3 [24]. Natomiast u pacjentów, którzy zmniejszyli swoją masę ciała po zabiegu RYGB (ominięcie żołądkowo jelitowe) wykazano obniżenie stosunku AUC metabolitów do AUC leku macierzystego. Hoogd

i wsp. [25] nie zaobserwowali zmian w metabolizmie morfiny, ale zmniejszony klirens jej glukuronidów może skutkować zwiększoną ekspozycją na aktywne metabolity morfiny u pacjentów z otyłością olbrzymią.

Fentanyl jest opioidem o dużej lipofilności, silnie wiążącym się z białkami osocza. Charakteryzuje się wysoką objętością dystrybucji (3,5-8,0 L/kg) i klirensem (30-72 L/h). Lek jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A4 do nieaktywnego metabolitu [26]. Na podstawie tych cech fentanylu można oczekiwać zmian w jego farmakokinetyce u pacjentów otyłych. Przeprowadzone do tej pory badania wykazały, że zwiększona minutowa pojemność serca w otyłości olbrzymiej skutkuje obniżeniem osoczowych stężeń fentanylu w początkowej fazie dystrybucji [27]. Z kolei Vaughns i wsp. wskazują na zwiększony klirens leku u pacjentów po zabiegu bariatrycznym w wieku 14-19 lat [28].

Buprenorfina stosuje się w leczeniu bólu umiarkowanego lub silnego w postaci dożylniej, domięśniowej czy podjęzykowej. W jej biotransformacji bierze udział izoenzym CYP3A4, ale także UDP-gluronylotransferazy: UGT1A1 i UGT2B7, dlatego też metabolizm leku może ulegać zmianie w otyłości

[29]. Do tej pory nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki buprenorfiny u pacjentów otyłych.

Tramadol jest słabym opioidem, często stosowanym pooperacyjnie. Ulega biotransformacji przy udziale izoenzymu CYP2D6 do aktywnego metabolitu O-demetylotramadolu oraz CYP3A4 i CYP2B6 do nieaktywnego N-demetylotramadolu. Chociaż istnieją doniesienia o wpływie otyłości na CYP2D6, to wyniki badań nie dają jednoznacznej odpowiedzi. W badaniach własnych Autorzy nie wykazali istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce tramadolu pomiędzy pacjentami otyłymi i szczupłymi. Jedynie parametr t_{max} (czas wystąpienia stężenia maksymalnego) był znacząco krótszy u pacjentów otyłych, co może skutkować szybszym efektem terapeutycznym tramadolu w tej grupie pacjentów [20]. U pacjentów z otyłością olbrzymią rekomenduje się zwiększenie dawki inicjującej tramadolu, a także skrócenie przedziałów dawkowania [30].

Oksykodon jest metabolizowany głównie w wątrobie. Ulega w 50% N-demetylacji do noroksykodonu o słabym działaniu przeciwbólowym oraz w 11% O-demetylacji do oksymorfonu, który wykazuje 10-40% wyższe powinowactwo do receptorów opioidowych μ niż lek macierzysty [31]. Ze względu na znaczny udział izoenzymów CYP3A4 oraz CYP2D6 w biotransformacji oksykodonu można spodziewać się zmian w jego farmakokinetyce u pacjentów otyłych, jednak do tej pory nie przeprowadzono takiej analizy. Porównanie efektywności i bezpieczeństwa oksykodonu z morfina w leczeniu bólu pooperacyjnego u pacjentów otyłych wskazuje na podobną skuteczność obu leków w uśmierzaniu bólu, ale oksykodon charakteryzował się mniejszym nasileniem działań niepożądanych, tj. nudności i wymiotów [32].

Paracetamol, szczególnie w postaci dożylniej jest często stosowany w leczeniu bólu pooperacyjnego. Chociaż paracetamol jest metabolizowany głównie przez glukuronidację i sulfatację, to należy pamiętać, że 12% leku ulega biotransformacji przy udziale izoenzymu CYP2E1, która prowadzi do powstania hepatotoksycznego metabolitu – N-acetylo-p-benzochinoiminy (NAPQI). Wszystkie przeprowadzone do tej pory badania potwierdzają, że otyłość indukuje izoenzym CYP2E1 [17]. Lucas i wsp. [33,34] wykazali, że aktywność CYP2E1 była o 40% wyższa u otyłych niż osób o prawidłowej masie ciała. Ostatnio Emerly i wsp. [35] przeprowadzili pośrednią ocenę

aktywności CYP2E1 w otyłości. Klirens chlorzaksonu po podaniu doustnym był około 3-krotnie wyższy w otyłości olbrzymiej w porównaniu z osobami o prawidłowym BMI, co wskazuje na wyższą aktywność CYP2E1. W badaniu przeprowadzonym przez van Rongen'a i wsp. [36] oznaczone stężenia paracetamolu były znacząco obniżone w otyłości. Autorzy jako prawdopodobną przyczynę wskazują przyspieszenie metabolizmu, o którym świadczą podwyższone stężenia metabolitów (cysteinianu i merkapturanu paracetamolu) będących pochodnymi NAPQI. Chociaż w badaniach analizowano farmakokinetykę paracetamolu w otyłości, to w żadnym nie oznaczono stężeń NAPQI w osoczu. Zalecenia dotyczące dawkowania paracetamolu w otyłości, bazując na jego średniej objętości dystrybucji, mówią, że powinien on być stosowany w wyższych dawkach w tej grupie pacjentów, aby uzyskać pożądaną efekt przeciwbólowy. Jednak ze względu na zwiększoną aktywność CYP2E1 konieczne są dalsze badania w celu oceny toksyczności paracetamolu w otyłości [17].

Ketoprofen jest lekiem niesteroidowym przeciwpalnym ulegającym biotransformacji głównie poprzez glukuronidację, to w niewielkiej części jest metabolizowany przez CYP2C9 i CYP3A4 [37]. Przeprowadzone do tej pory badania wskazują na nasilenie zarówno glukuronidacji, jak i aktywności izoenzymów z rodziny CYP2C i CYP3A u pacjentów otyłych [17]. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały słabszy efekt przeciwbólowy ketoprofenu u otyłych szczurów [38]. Zostało to również potwierdzone w grupie chorych po zabiegu cholecystektomii laparoskopowej, u których zaobserwowano znacząco przyspieszoną eliminację oraz krótszy efekt przeciwbólowy leku wśród pacjentów otyłych w porównaniu z chorymi o prawidłowej masie ciała [39].

Regionalna analgeza

Techniki anestezji regionalnej mogą być z powodzeniem stosowane m.in. w terapii bólu pooperacyjnego - skutecznie obniżają jego nasilenie oraz częstość nudności i wymiotów. Pozwalają one także na ograniczenie manipulacji w drogach oddechowych, unikanie leków znieczulających zwiększających ryzyko depresji krążeniowo-oddechowej, co jest szczególnie ważne u pacjentów otyłych, u których ryzyko powikłań ze strony układu oddechowego jest wyższe niż w ogólnej populacji. Z drugiej jednak strony anestezja regionalna

jest technicznie trudniejsza do wykonania u pacjentów otyłych [3,12]. W tej grupie pacjentów najskuteczniejszą techniką analgezji regionalnej jest blokada centralna - czyli część anestezji regionalnej, obejmująca metody bezpośredniego znieczulenia rdzenia kręgowego i korzeni nerwów rdzeniowych, do których zaliczamy: znieczulenie podpajęczynówkowe, zewnątrzoponowe, także ich modyfikacje. Wykazuje ona wysoką efektywność również jako jedyna metoda leczenia bólu pooperacyjnego [12]. Badania zgodnie pokazują pozytywny wpływ znieczulenia zewnątrzoponowego na funkcjonowanie układu oddechowego [40]. U pacjentów z otyłością olbrzymią blokada centralna pozwala na ograniczenie stosowania opioidów oraz leków sedacyjnych, co obniża ryzyko depresji krążeniowo-oddechowej, a także zmniejsza nasilenie pooperacyjnych nudności i wymiotów [41]. Należy jednak pamiętać o możliwych powikłaniach związanych z blokadą centralną. W przypadku analgezji zewnątrzoponowej klatki piersiowej szczególnie ważne jest zachowanie odpowiedniej hemodynamiki i unikanie porażenia mięśni oddechowych, które zapewniają odpowiednią głębokość oddechów u pacjentów z otyłością olbrzymią. W tej grupie pacjentów należy również podawać antykoagulanty w okresie przed operacyjnym w celu profilaktyki zakrzepicy żył głębokich. Ze względu na ryzyko powikłań przed podjęciem decyzji o zastoso-

waniu blokady centralnej należy u każdego pacjenta indywidualnie rozważyć wszystkie ograniczenia uwzględniając doświadczenie anestezjologa [12].

Podsumowanie

Powyżej przedstawione badania jednoznacznie sugerują, iż pooperacyjne leczenie przeciwbólowe u osób otyłych wymaga szczególnego podejścia ze względu na ryzyko działań niepożądanych, ale też jego nieskuteczności wynikającej ze zmian w farmakokinetyce leków czy zwiększonej wrażliwości na ból. Niestety dla wielu leków nadal brakuje badań klinicznych z udziałem większej grupy pacjentów z otyłością, które pozwoliłyby na ustalenie schematów dawkowania.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Joanna Porazka

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

☎ (+48 61) 668 78 54

✉ joanna.porazka@gmail.com

Piśmiennictwo/References

1. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> data wejścia 24.03.2020
2. Ri M, Aikou S, Seto Y. Obesity as a surgical risk factor. *Ann Gastroenterol Surg*. 2017;2(1):13-21.
3. Schug SA, Raymann A. Postoperative pain management of the obese patient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2011;25(1):73-81.
4. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care*. 2016;22:176-85.
5. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15019.
6. Guillemot-Legris O, Buisseret B, Mutemberezi V, Hermans E, Deumens R, Alhouayek M, et al. Post-operative pain in mice is prolonged by diet-induced obesity and rescued by dietary intervention. *Brain Behavior Immun*. 2018;74:96-105.
7. Rossi HL, Luu AKS, DeVilbiss JL, Recober A. Obesity increases nociceptive activation of the trigeminal system. *Eur J Pain*. 2012;17(5):649-53.
8. Majchrzak M, Anna Brzecka A, Daroszewski C, Błasiak P, Rzechonek A, Tarasov V, et al. Increased Pain Sensitivity in Obese Patients After Lung Cancer Surgery. *Front Pharmacol*. 2019;10: 626.
9. McVinnie DS. Obesity and pain. *Br J Pain*. 2013;7(4):163-70.
10. Stefanik JJ, Felson DT, Apovian CM, Niu J, Clancy M, LaValley MP, et al. Change in pain sensitization Arthritis Care Res (Hoboken). 2018;70(10):1525-8.
11. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017;34:70-81.
12. Alvarez A, Singh PM, Sinha AC. Postoperative Analgesia in Morbid Obesity. *Obes Surg*. 2014;24(4):652-9.
13. Pływaczewski R, Brzecka A, Bielicki P, Czajkowska-Malinowska M, Cofta S, Jonczak L, et al. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu (ZOCS) u dorosłych. 2014.

14. Chai X, Zeng S, Xie W. Nuclear receptors PXR and CAR: implications for drug metabolism regulation, pharmacogenomics and beyond. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2013;9:253–266.
15. Kudo T, Shimada T, Toda T, Igeta S, Suzuki W, Ikarashi N, et al. Altered expression of CYP in TSOD mice: a model of type 2 diabetes and obesity. *Xenobiotica.* 2009;39:889-902.
16. de Vries EM, Oosterman JE, Eggink HM, de Goede P, Sen S, Foppen E, et al. Effects of meal composition and meal timing on the expression of genes involved in hepatic drug metabolism in rats. *PLoS One.* 2017;12:e0185520.
17. Brill M, Diepstraten J, van Rongen A, van Kralingen S, van den Anker J, Knibbe K. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clin Pharmacokinet.* 2012;51:277-304.
18. Donato MT, Lahoz A, Jiménez N, Pérez G, Serralta A, Mir J, 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.
19. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2000;39(3):215-31.
20. Porazka J, Szalek E, Polom W, Czajkowski M, Grabowski T, Matuszewski M, et al. Influence of Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus on the Pharmacokinetics of Tramadol After Single Oral Dose Administration. *Eur J Drug Metabol Pharmacokinet.* 2019;44:579-84.
21. Smit C, De Hoogd S, Brüggemann RJM, Knibbe CAJ. Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Expert Opin Drug Metabol Toxicol.* 2018;14(3):275-85.
22. Leykin Y, Miotto L, Pellis T. Pharmacokinetic considerations in the obese. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2011;25:27-36.
23. Van Kralingen S, Diepstraten J, Peeters MYM, Deneer VH, van Ramshorst B, Wiezer RJ, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in morbidly obese patients. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50:739-7.
24. Lloret-Linares C, Miyauchi E, Lu H, Labat L, Bouillot JL, Poitou C, et al. Oral Morphine Pharmacokinetic in Obesity: The Role of P-Glycoprotein, MRP2, MRP3, UGT2B7, and CYP3A4 Jejunal Contents and Obesity-Associated Biomarkers. *Mol Pharm.* 2016;13:766-73.
25. De Hoogd S, Valitalo PA, Dahan A, van Kralingen S, Coughtrie M, van Dongen E, et al. Influence of morbid obesity on the pharmacokinetics of morphine, morphine-3-glucuronide, and morphine-6-glucuronide. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56:1577-87.
26. Kuip E, Zandvliet M, Koolen Z, Mathijssent R, van der Rijt C. A review of factors explaining variability in fentanyl pharmacokinetics; focus on implications for cancer patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83:294-313.
27. Ingrande J, Lemmens HJM. Dose adjustment of anaesthetics in the morbidly obese. *Br J Anaesthesia.* 2010;105:16-23.
28. Vaughns JD, Ziesenitz VC, Williams EF, Mushtaq A, Bachmann R, Skopp G, et al. Use of Fentanyl in Adolescents with Clinically Severe Obesity Undergoing Bariatric Surgery: A Pilot Study. *Pediatric Drugs.* 2017;19(3):251-7.
29. Rouguieq K, Picard N, Sauvage FL, Gaulier JM, Marquet P. Contribution of the different UDP-glucuronosyltransferase (UGT) isoforms to buprenorphine and norbuprenorphine metabolism and relationship with the main UGT polymorphisms in a bank of human liver microsomes. *Drug Metab Dispos.* 2010;38(1):40-5.
30. Yanev N, Vlaskovska M. Pain in obesity is not obesity and pain. *J of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers).* 2016;22(1).
31. Kokki Ulega H, Kokki M, Sjövall S. Oxycodone for the treatment of postoperative pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(7):1045-58.
32. Gaszyński T. Zastosowanie oksykodonu w leczeniu bólu pooperacyjnego u pacjentów otyłych: porównanie z morfiną. *Anest Ratow.* 2014;8:292-98.
33. Lucas D, Ferrara R, Gonzalez E, Bodenez P, Albores A, Manno M, et al. Chlorzoxazone, a selective probe for phenotyping CYP2E1 in humans. *Pharmacogenetics.* 1999;9:377-88.
34. Lucas D, Farez C, Bardou LG, Vaisse J, Attali JR, Valensi P. Cytochrome P450 2E1 activity in diabetic and obese patients as assessed by chlorzoxazone hydroxylation. *Fundam Clin Pharmacol.* 1998;12:553-8.
35. Emery MG, Fisher JM, Chien JY, Kharasch ED, Dellinger EP, Kowdley KV, et al. CYP2E1 activity before and after weight loss in morbidly obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2003;38:428-35.
36. van Rongen A, Väitalo PAJ, Peeters MYM, Boerma D, Huisman FW, van Ramshorst B, et al. Morbidly Obese Patients Exhibit Increased CYP2E1-Mediated Oxidation of Acetaminophen. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55:833-47.
37. Główna F, Karaźniewicz-Łada M, Grześkowiak E, Rogozinska D, Romanowski W. Clinical pharmacokinetics of ketoprofen enantiomers in wild type of Cyp 2c8 and Cyp 2c9 patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Drug Metabol Pharmacokinet.* 2011;36:167-73.
38. Jaramillo-Morales OA, Espinosa-Juárez JV, García-Martínez BA, López-Muñoz FJ. Ketoprofen and antinociception in hypo-oestrogenic Wistar rats fed on a high sucrose diet. *Eur J Pharmacol.* 2016;788:168-75.
39. Porazka J, Szalek E, Żółtaszek W, Grabowski T, Wolc A, Grześkowiak E. Influence of Obesity on Pharmacokinetics and Analgesic Effect of Ketoprofen Administered Intravenously to Patients after Laparoscopic Cholecystectomy. *Pharmacol Rep.* 2020 Jan 8. DOI: 10.1007/s43440-019-00042-9.
40. Smetana GW. Postoperative pulmonary complications: an update on risk assessment and reduction. *Cleve Clin J Med.* 2009;76: 60–65.
41. Brodsky JB, Lemmens HJM. Update on local and regional anesthesia in obesity. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2009;60(3):181-3.