

# Ravimite kasutamise eripärad pärast bariaatrilist operatsiooni

Aastal 2020 hinnati kogu maailma rahvastikus ülekaaluliste (kehamassiindeks (KMI)  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) inimeste osakaaluks 38%, kellest rasvunud (KMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) oli 14% (1). Aastaks 2035 on ennustuste kohaselt iga teine inimene ülekaaluline ja iga neljas rasvunud (1).

**KAIRI MARLEN ANTONIAK**

kliiniline proviisor  
Ida-Tallinna  
Keskhaigla, Tartu  
Ülikooli Kliinikum



Ülekaalulise elanikkonna kasvuga seotud majanduslik koorem suureneb 2035. aastaks Euroopa Liidus ligikaudu 40% ja küündib 750 miljardi euronile (1). Eestis on 2035. aastaks rasvunud täiskasvanuid hinnanguliselt 28% ja lapsed 11% (1).

## Bariaatriliste operatsioonide liigid

Üks tõhusaim ravimeetod püsiva kaalulanguse tagamiseks rasvumise korral on bariaatriline operatsioon, millega võib saavutada kuni 35% kaalulangust algkaalust (2).

Bariaatrilised operatsioonid saab jagada kolme kategooriasse:

- restriktiivsed,

- malabsorptiivsed,
- restriktiivsed ja malabsorptiivsed.

Restriktiivsete operatsioonide (nt sleeve-operatsioon) tulemusel väheneb mao mahutavus ja sellest tingituna ka tarbitava toidu ja toiduenergia kogus.

Malabsorptiivsete operatsioonide (nt bypass- ja mini-bypass-operatsioonid, mõlemad on ka restriktiivsed) korral lühendatakse seedetrakti läbimise teekonda, juhtides toitu ja ravimid teatud osast seedetraktist mööda, mis läbi väheneb toitainete ja ravimite imendumine (3).

2020. aastal olid valdavad operatsioonimeetodid Eestis sleeve-operatsioon (38,5%), standardne maost möödajuhtiv ehk bypass-operatsioon (35,5%) ja mini-bypass-operatsioon (17%). Ülejäänud operatsioonimeetodid moodustasid kokku 9% kõikidest operatsioonidest (4).

Arvestades rasvumisest tulenevat koormat tervishoiusüsteemile on bariaat-

riliste operatsioonide arv tõusutrendis (2, 5). Tervisekassa andmetel on bariaatriline operatsioon näidustatud täiskasvanud inimestele, kelle KMI on vähemalt 35 ning kellel esinevad rasvumisega seotud kaasuvad haigused, või inimestele, kelle KMI on  $> 40$  (5).

## Bariaatrilise operatsiooni mõju ravimite efektiivsusele

Kuna tegemist on seedetrakti füsioloogiat oluliselt mõjutava protseduuriga, vajavad patsiendid perearsti või muu tervishoiuspetsialisti eluaegset jälgimist. Jälgimine hõlmab ka ravimite efektiivsuse hindamist pärast bariaatrilist operatsiooni (3).

Vaatamata bariaatriliste operatsioonide suurenevale hulgale on protseduuri mõju ravimitele endiselt vähe uuritud ja



Maopaela asetamine ehk banding-operatsioon

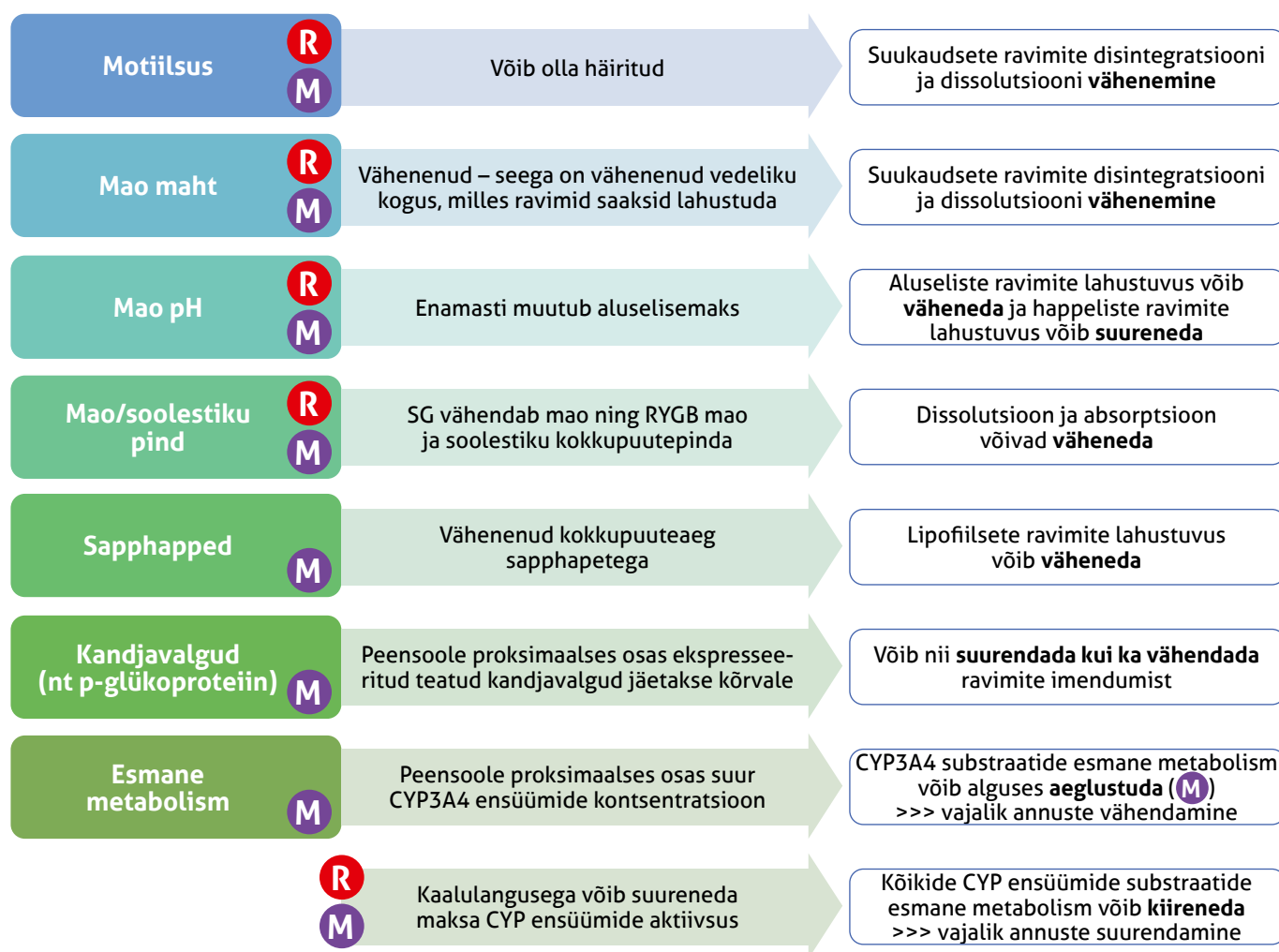
Vertikaalne maoresektioon

Roux-Y meetodil maost möödajuhtiv operatsioon

Biliopankreatiline diversioon

Biliopankreatiline diversioon, duodenum'i sisselülitamine

Joonis 1. Bariaatrilise kirurgia tüübid (kohandatud, 20)



**R** – restriktiivne; **M** – malabsorptiivne; SG – sleeve gastrektomia; RYGB – Roux-en-Y meetodil bypass-operatsioon.

Joonis 2. Ravimite farmakokineetikat mõjutavad tegurid bariaatrilises kirurgias

tõendus põhisisus ravimiannuste korrigeerimiseks on vähe. Bariaatriline operatsioon võib oluliselt mõjutada suukaudsete ravimite imendumist, jaotumist, metabolismi ja/või eliminatsiooni läbi anatoomia, kehakaalu ja/või rasvkoe muutuste (3).

Toime ravimitele sõltub bariaatrilise operatsiooni tüübist (6) – ravimite biosaadavus võib olla mõjutatud näiteks vähenenud imendumispindalast, seedetrakti läbimise ajast, mao pH-st või ravimite metabolismis osalevate ensüümide ekspressioonist (vt joonis 2).

Ravimiannuste muutmisel tuleb rakendada individuaalset lähenemist, sest bariaatrilise kirurgia mõju ravimite biosaadavusele on patsientidel väga erinev. Lisaks tuleb annuste kohandamisel arvesse võtta protseduuri mõju kaalulangusele ja sellest tulenevat positiivset efekti patsiendi kaasuvatele haigustele.

Bariaatriliste operatsioonide mõju ravimite farmakokineetikale ja organis-

“Üks tõhusaim ravimeetod püsiva kaalulanguse tagamiseks rasvumise korral on bariaatriline operatsioon, millega võib saavutada kuni 35% kaalulangust.

mi füsioloogilistele muutustele on teatud määral ennustatav, millest lähtuvalt saab ravimite määramisel ja manustamisel võtta arvesse järgmisi üldiseid printsiipe.

**Raviskeemi hindamise üldised põhimõtted pärast bariaatrilist kirurgiat (6–8):**

- Jälgida patsienti ravimite toime vähenemise osas. Kui ravimi toime on vähenenud, kaaluda ravimvormi või

manustamistee muutmist või vahetamist teise toimeaine vastu.

- Jälgida patsienti kõrvaltoimete osas.
- Vaadata üle krooniliste haiguste ravimite annused, sest tulenevalt kaalulangusest võib olla tervises seisund paranenud ja raviga samas mahus jätkamine ei pruugi olla vajalik.
- Kasutada ettevaatusega kitsa terapeutilise vahemikuga ravimeid (eriti

**Tabel 1. Bariaatrilise kirurgia mõju enimkasutatavatele ravimitele**

| Ravirühm                                                                                               | Potentsiaalne bariaatrilise kirurgia mõju                                                         | Märkused                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antikoagulandid (12, 13)                                                                               | Toime nõrgenemine (v.a apiksabaan <i>sleeve</i> -operatsiooni puhul)                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Püsiva ravi korral tuleks eelistada varfariini kasutamist OSAK-itele.</li> <li>Vahetult operatsioonijärgses perioodis kasutada parenteraalseid antikoagulante.</li> <li>OSAK-ite kasutamist võib kaaluda 6–12 kuud pärast operatsiooni.</li> <li>Vajalik on ravimi kontsentratsiooni määramine.</li> </ul> |
| Valuvaigistid (8)                                                                                      | Opioidide imendumise vähenemine<br><br>Pikendatud vabanemisega ravimvormide imendumise vähenemine | <ul style="list-style-type: none"> <li>Valuvaigistite annuste vähendamine seoses kaalulangusega.</li> <li>Eelistada lühitoimelisi preparaate.</li> <li>NB! Võimalusel vältida mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutamist.</li> </ul>                                                                                                   |
| Prootonpumba inhibiitorid (14)                                                                         | Imendumine võib väheneda                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Biosaadavuse suurendamiseks on soovitatav tablett disperseerida vees või kapsel avada (kui lubatud).</li> </ul>                                                                                                                                                                                            |
| Antidepressandid (15, 16)                                                                              | SSRI-de kontsentratsioon võib väheneda<br><br>Duloksetiini kontsentratsioon võib väheneda         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Esimesed 6 kuud on oht SSRI-de toime nõrgenemiseks. Vahetult pärast operatsiooni võib olla vajalik ajutine annuse suurendamine.</li> <li>Esimesed 12 kuud on oht duloksetiini toime nõrgenemiseks.</li> </ul>                                                                                              |
| Antiepileptikumid (valproaat, karbamasepiin, fenütoiin, okskarbazepiin, lamotrigiin, gabapentiin) (17) | Toime nõrgenemine (eelkõige malabsorptiivsed operatsioonid)                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Soovitatav on kasutada vedelaid või disperseeritavaid ravimvorme või kapsleid, mida on võimalik avada.</li> <li>Levetiracetami ja topiramaadi puhul ei ole täheldatud toime nõrgenemist.</li> </ul>                                                                                                        |
| Kontratseptiivid (18, 19)                                                                              | Imendumise vähenemine                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Malabsorptiivsete operatsioonide korral ei ole suukaudsete kontratseptiivide kasutamine soovitatav (ravimi efektiivsus vähenenud).</li> <li>Restriktiivsete operatsioonide korral on kõik kontratseptiivsed meetodid lubatud.</li> </ul>                                                                   |

OSAK – suukaudsed antikoagulandid; SSRI – serotoniini tagasihaarde inhibiitorid

pärast RGBY-d). Võimaluse korral mõõta ravimi kontsentratsiooni (nt antikoagulandid, antikonvulsandid, liitium, digoksiin).

- Võimaluse korral vältida suure läbimõõduga tablettide manustamist, sest need ei pruugi piisavalt laguneda ja võivad seedetrakti kinni jääda.
- Kasutada ettevaatusega gastroresistentse katte või pikendatud vabanemisega tablette, sest raviaine vabanemine ravimvormist ei pruugi tulenevalt seedetrakti kiirenenud läbitavusest olla täielik.
- Vahetult pärast operatsiooni vältida lahustuvate tablettide kasutamist üleliigse gaasi kuhjumise vältimiseks.
- Võimaluse korral vältida ravimeid, mis võivad kahjustada seedetrakti limaskestast (nt mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (k.a atsetüülsalitsüülhape), bisfosfonaadid).
- Kasutada ettevaatusega ravimeid, mis võivad soodustada kaalutõusu (nt antidepressandid, antipsühhootikumid).

Pärast bariaatrilist operatsiooni võib tulenevalt kaalulangusest tihti **väheneda antihüpertensiivsete ravimite vajadus** (6). Hüpertensiooniravi korrigeerimise vajadus võib jätkuda kuni kaks aastat

pärast operatsiooni. Regulaarne perearsti kontroll ja igapäevane vererõhumõõtmine on vajalik, kuniks vererõhk on saavutanud stabiilse väärtuse (6).

Samuti võib kaalulangus kaasa tuua **lipiidide taseme languse** veres. Vajalik on patsiendi lipiidide taseme jälgimine iga kolme kuu tagant, kuni kehakaal on stabiliseerunud, mille järel hinnata ravimitega jätkamise vajadust (6). Kui statiinravi korral on tegemist kardiovaskulaarhaiguste sekundaarse preventsiiooniga, siis ei pruugi olla annuste korrigeerimine ja ravi lõpetamine näidustatud (6).

Bariaatriline operatsioon võib kaasa tuua ka **diabeediravimite vajaduse vähenemise** (9). Vajalik on regulaarne ja pikaajaline jälgimine, et hinnata ravimite efektiivsust ja annuste korrigeerimise vajadust, kuna diabeedi puhul on tegemist progresseeruva haigusega, mis võib aja jookkul süveneda (9). Kui baasinsuliini

vajadus oli enne operatsiooni < 30 ühikut päevas, võib insuliini kasutamise operatsioonijärgselt lõpetada. Kui baasinsuliini vajadus oli enne operatsiooni > 30 ühikut päevas, kaaluda annuse vähendamist 50–80% (9, 10). Suukaudse diabeediravi korral võib kaaluda ravi lõpetamist, kui patsiendi raviskeemis on üks diabeediravim (9).

Bariaatrilise operatsiooni järgselt on esmavaliku preparaadiks endiselt metformiin, mida tuleks kasutada kombinatsioonis teiste preparaatidega, kui HbA<sub>1c</sub> väärtus on > 9% (9–11). Võimaluse korral tuleks vältida ravimeid, millel on suur potentsiaal põhjustada hüpoglükeemiat (9, 11). Operatsiooni mõju valitud ravimirühmadele on välja toodud tabelis 1.

Lisaks ravimitele on **häirunud ka mikroelementide imendumine**. Vitamiinide ja mineraalainete asendamisel lähtutakse operatsioonitüübist ning

**“ Mikroelementide asendus pärast bariaatrilist operatsiooni on eluaegne ja vajab regulaarset laboratoorset jälgimist.**

individuaalsetest vajadustest, kuid enamikul juhtudel koosneb asendusravi multivitamiinide ja mineraalainete preparaadist. Mikroelementide asendus pärast bariatrilist operatsiooni on eluaegne ja vajab regulaarset laboratoorset jälgimist.

#### Mõned nüansid, mida meeles pidada (7):

- Kaltsiumi asendamisel tuleb eelistada kaltsiumtsitraati kaltsiumkarbonaadile, kuna viimane vajab imendumiseks mao happelist keskkonda. Tavapärane vajadus on puhast kaltsiumi 1200–1500 mg/päevas jagatuna 2–3 manustamiskorraks.
- *Bypass*-operatsiooni järgselt on kindlasti vajalik rasvlahustuvate vitamiinide asendamine. D-vitamiini igapäevane vajadus on minimaalselt 2000 TÜ/päevas.
- Nii *bypass*- kui ka *sleeve*-operatsiooni järgselt on B<sub>12</sub>-vitamiini suukaudne imendumine vähenenud, mille korrigeerimiseks võib patsient vajada igakuist parenteraalset B<sub>12</sub>-vitamiini manustamist. Suukaudsel manustamisel on ööpäevane soovitatav kogus 500 mcg.

## Kokkuvõtteks

Bariatrilisel operatsioonil on väga suur mõju meie keha füsioloogilistele, sealhulgas farmakokineetilistele protsessidele. Operatsioonijärgselt võib nii ravimite kui ka toitude omastamine oluliselt muutuda. Ravimite soovitud toime saavutamiseks on oluline patsientide regulaarne jälgimine.

## Kasutatud kirjandus

1. World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2023. Leitav: <https://data.worldobesity.org/publications/WOF-Obesity-Atlas-V5.pdf>.
2. Sjöström J. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med* 2013 Mar; 273 (3): 219–34.
3. Girolamo T, Allin R. Bariatric surgery and medicines: from first principles to practice. *Aust Prescr* 2022; 45: 162–166.
4. Ülevaade kaalukirurgiast Eestis. Kaalukirurgia keskus, 2021. Leitav: <https://www.kaalukirurgia.ee/kaalukirurgia-eestis-ulevaade/>. Vaadatud: 16. september 2023.
5. Eesti Ravijuhend. Bariatrilise patsiendi käsitus enne ja pärast kirurgilist sekkumist. RJ\_E/12.1-2016. Ravijuhendite nõukoda 2016.
6. Lorico S, Colton B. Medication management and pharmacokinetic changes after bariatric surgery. *Can Fam Physician* 2020; 66 (6): 409–416.
7. Bariatric surgery patients and their medicines. *NHS PrescQIPP* 2014; 54: 1.
8. Azran C, Wolk O, Zur M, et al. Oral drug therapy following bariatric surgery: an overview of fundamentals, literature and clinical recommendations. *Obes Rev* 2016; 17 (11): 1050–1066.

9. Kheniser KG, Kashyap SR. Diabetes management before, during, and after bariatric and metabolic surgery. *J Diabetes Complications* 2018; 32 (9): 870–875.
10. Bland CM, Tritsch AM, Bookstaver DA, et al. Hypertension and diabetes mellitus medication management in sleeve gastrectomy patients. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70 (12): 1018–1020.
11. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2018; 42(Suppl 1): S1–S25.
12. Russell Leong R, Chu DK, Crowther MA, et al. Direct oral anticoagulants after bariatric surgery – What is the evidence? *J Thromb Haemost* 2022; 20: 1988–2000.
13. Bryant C, Naik N, Tennessee Valley Health System Veterans Affairs. Direct Oral Anticoagulants: Use in the Setting of Bariatric Surgery and Feeding Tubes. Leitav: [https://acforum-excellence.org/Resource-Center/resource\\_files/-2021-09-11-103024.pdf](https://acforum-excellence.org/Resource-Center/resource_files/-2021-09-11-103024.pdf). Uuendatud: september 2021.
14. Schulman AR, Chan WW, Devery A, et al. Opened proton pump inhibitor capsules reduce time to healing compared with intact capsules for marginal ulceration following Roux-en-Y gastric bypass. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15 (4): 494–500.
15. Roerig JL, Steffen K, Zimmerman C, et al. Preliminary comparison of sertraline levels in postbariatric surgery patients versus matched nonsurgical cohort. *Surg Obes Relat Dis* 2012; 8 (1): 62–66.
16. Hamad GG, Helsel JC, Perel JM, et al. The effect of gastric bypass on the pharmacokinetics of serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry* 2012; 169 (3): 256–263.
17. Brown CS, Rabinstein AA, Nystrom EM, et al. Antiepileptic Medication use in Gastric Bypass Patients and Other Post-Surgical Malabsorptive States. *Epilepsy Behav Rep*. 2021 (16): 100439.
18. Curtis KM, Jamieson DJ, Petersen HB, et al. Adaptation of the World Health Organization's Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use for use in the United States. *Contraception*. 2010; 82 (1): 3–9.
19. Rocha ALL, Campos RR, Miranda MMS, et al. Safety of hormonal contraception for obese women. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16 (12): 1387–1393.
20. Wikimedia Commons. <https://commons.wikimedia.org>