

Kristiina Cajanus, Petri J. Vainio, Eriika Savontaus, Paulina Salminen ja Aleksii Tornio

## Lihavuusleikkauksen vaikutukset lääkkeiden farmakokinetiikkaan

Lihavuusleikkaus muuttaa ruoansulatuselimistön anatomiaa ja potilaan kehon koostumusta, mikä vaikuttaa lääkkeiden farmakokinetiikkaan. Leikkauksen välittömiä seurauksia ovat lääkkeiden imeytymisen ja ensikierron aineenvaihdunnan muutokset. Lääkkeen jakautumistilavuus, aineenvaihdunta ja eliminaatio saattavat muuttua rasvakudoksen ja maksan rasvoittumisen vähenemisen sekä munuaistoiminnan parantumisen myötä. Lääkepitoisuuksien suurentuminen tai pienentyminen voivat vaikuttaa lääkehoidon tehoon ja haittavaikutusriskiin. Yksittäisten lääkkeiden osalta näyttö on puutteellista, eikä selkeitä yleissuosituksia lääkkeiden lihavuusleikkauksen jälkeisistä annoksista ole saatavilla. Leikkaustekniikka ja yksilölliset potilaskohtaiset tekijät vaikuttavat farmakokinetiikan muutoksiin. Muutosten vaikean ennakoitavuuden takia on tärkeää seurata lääkehoidon kliinistä vastetta, haittavaikutuksia ja tarvittaessa lääkepitoisuuksia 1–2 vuoden ajan leikkauksesta, jolloin paino vähenee eniten.

Lihavuuskirurgia on yleistynyt maailmanlaajuisen lihavuusepidemian seurauksena (1). Lihavuuskirurgian on pitkäaikaisseurannassa osoitettu merkittävän ja pitkäaikaisen painon vähentämisen lisäksi lieventävän, parantavan tai estävän lihavuuden liitännäissairauksia (2). Vaikeasti (painoindeksi > 35 kg/m<sup>2</sup>) ja sairaalloisesti (> 40 kg/m<sup>2</sup>) lihavien potilaiden lihavuuskirurgiasta saatavan merkittävän terveyshyödyn lisäksi hoito on kustannusvaikuttavaa (3).

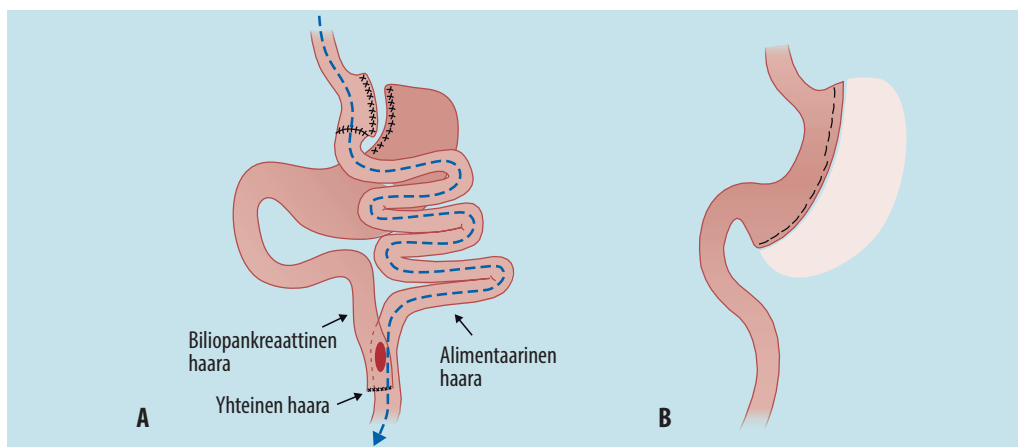
Lihavuusleikkaukset on aiemmin luokiteltu malabsorptiivisiin ja restriktiivisiin operatioihin, mutta tämä jako on käymässä vanhentuneeksi, koska monet lihavuusleikkauksen terapeutiset vaikutukset ovat seurausta esimerkiksi hormonaalisen säätelyjärjestelmän muutoksista eikä kaikkia vaikutusmekanismeja vielä yksityiskohtaisesti tunneta (4). Kaksi yleisintä leikkauksen menetelmää ovat mahalaukun kavennusleikkaus (sleeve) ja mahalaukun ohitusleikkaus (bypass). Molempiin menetelmiin kuuluu restriktio eli mahalaukun tilavuuden pienentäminen, joka vähentää kerralla nautittavan ruoan määrää.

Malabsorptiivisissa leikkauksissa suoliston imeytymispinta-ala vähenee. Tavoitteena on energiaravintoaineiden imeytymisen vähene-

minen, mutta samalla vitamiinien, hivenaineiden ja lääkkeiden imeytymispinta-ala pienenee (KUVA 1). Mahalaukun ohitusleikkauksessa malabsorption osuus on luonnollisesti suurempi kuin kavennusleikkauksessa. Molemmat leikkaustekniikat muuttavat ruoansulatuskanavan anatomiaa ja fysiologiaa sekä vaikuttavat potilaan lääkehoitoon.

Laihtumisen myötä monen pitkäaikais sairauden hoitotasapaino paranee ja lääkityksiä voidaan vähentää. Ruoansulatuskanavan kirurginen muokkaaminen voi merkittävästi vaikuttaa lääkkeiden farmakokinetiikkaan. Lisäksi leikkauksen jälkeinen runsas laihtuminen muuttaa kehon koostumusta, mikä osaltaan vaikuttaa farmakokinetiikan vaiheisiin. Näin lääkeväste saattaa muuttua huomattavasti verrattuna leikkausta edeltäneeseen tilanteeseen.

Parhaiten näihin muutoksiin voidaan varautua suunnittelemalla lääkehoidon seuranta huolellisesti ja arvioimalla lääkehoidon tarvetta sekä oikeita annoksia leikkauksen jälkeen. Ennakointi on erityisen tärkeää, mikäli lääkkeellä on kapea terapeutinen alue tai tasainen lääkevaikutus on kriittistä sairauden, esimerkiksi epilepsian, hoitotasapainon kannalta.



**KUVA 1.** Lihavuuskirurgian yleisimmät leikkaustekniikat (42). **A.** Mahalaukun ohitusleikkauksessa mahalaukun yläosasta muotoillaan noin 50 ml:n vetoinen mahalaukkusäiliö, johon jejunum liitetään. Tämän niin sanotun alimenteriaarisen haaran pituus on noin 120–150 cm, ja siihen liitetään jejunum noin 60–80 cm Treitzin ligamentista distaalisuuntaan (niin sanottu biliopankreaattinen haara). Leikkauksen jälkeen lääkkeet ohittavat suurimman osan mahalaukusta sekä duodenumin ja päätyvät suoraan mahalaukkusäiliöstä jejunumiin. **B.** Mahalaukun kavennusleikkauksessa mahalaukusta poistetaan noin kaksi kolmasosaa ja lääkkeiden kulkureitti jää ennalleen.

Itse lihavuusleikkauksen ja sitä seuraavan laihtumisen aikaansaamia farmakokinetiikan muutoksia on vaikeaa erottaa toisistaan, sillä leikkauksen jälkeen potilaan energiansaanti rajoittuu välittömästi ja kehon koostumus alkaa muuttua nopeasti. Näyttö runsaan laihtumisen vaikutuksista lääkkeiden farmakokinetiikkaan perustuu pääasiassa lihavuusleikkauksen jälkeisiin tutkimuksiin tai lihaviiden ja normaali-painoisten tutkittavien vertailuun. Leikkauksen jälkeen joidenkin lääkkeiden farmakokinetiikan on todettu muuttuvan jo päivissä ja viikoissa, mikä viittaa leikkauksella olevan painonmuutoksesta riippumattomia vaikutuksia.

Farmakokineettisissä tutkimuksissa määritetään tyypillisesti lääkkeen huippupitoisuus ( $C_{max}$ ), huippupitoisuuksien esiintymisaikakohta ( $t_{max}$ ) sekä lääkeainepitoisuus-aikakuvauksen pinta-ala (AUC) ennen leikkausta, muutamia päiviä tai viikkoja leikkauksen jälkeen ja mahdollisesti vielä kuukausien päästä leikkauksesta. Lisäksi tietoa lihavuusleikkauksen vaikutuksista farmakokinetiikkaan on kertynyt yksittäisistä tapauselostuksista ja potilassarjoista.

Tähän mennessä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että yksittäisen lääkkeen farmakokinetiikan muutos voi riippua lihavuusleikkaustekniikasta ja potilaan yksilöllisistä ominaisuuksista, mikä vaikeuttaa merkittävästi

yksilötason muutosten luotettavaa ennakoitua. Aihetta tutkitaan aktiivisesti mahdollisten ennustetekijöiden tunnistamiseksi.

## Lihavuusleikkauksen vaikutukset lääkkeiden imeytymiseen ja ensikierron aineenvaihduntaan

Lihavuusleikkauksen aiheuttamat anatomiset muutokset voivat vaikuttaa lääkkeiden imeytymisnopeuteen ja biologiseen hyötysuuteen (KUVA 2).

Sekä mahalaukun ohitus- että kavennusleikkauksen on todettu nopeuttavan ravinnon ja lääkkeiden siirtymistä ohutsuoleen, mikä voi vaikuttaa niiden imeytymiseen (5). Käytännön näyttöä on saatu parasetamolista, asetyylisalisyylihaposta ja morfiinista, joiden imeytymisen sekä nopeutuu että lisääntyy leikkauksen jälkeen (6–9). Kliiniset vasteet voivat vaihdella toivotun vaikutuksen nopeammasta alkamisesta jopa myrkytysoireisiin. Myös lääkkeen valmistemuotojen erot voivat korostua lihavuusleikatuilla potilailla, esimerkiksi hitaasti lääkeainetta vapauttavan valmisteen imeytyminen voi vähentyä suolen läpimenoajan lyhetyssä.

Ohitusleikkaus vähentää mahalaukkusäiliön haponeritystä, jolloin ruoansulatuskanavan yläosan pH-arvo suurenee (10). Myös

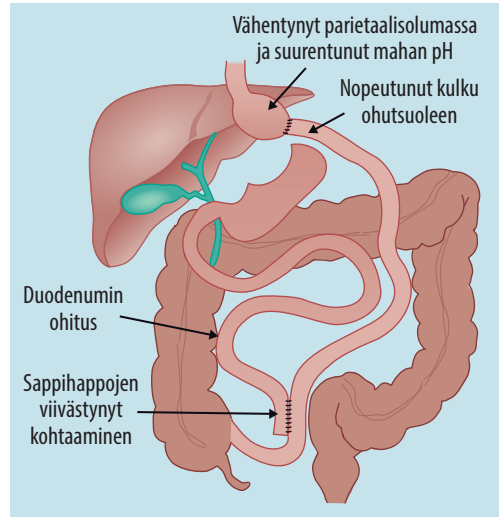
mahalaukun kavennusleikkauksen on arvioitu vähentävän mahalaukun haponeritystä parietaalisolumassan pienentymisen vuoksi. Mahalaukkusäiliön suurentuneen pH:n vaikutusta imeytymiseen on tutkittu suun kautta otettavalla posakonatsoliliiuksella, jonka imeytyminen vähenee mahalaukun pH:n suurentuessa. Mahalaukun ohitusleikkauksen jälkeen posakonatsolille altistuminen ja huippupitoisuus pienentyivät alle puoleen leikkausta edeltäneistä arvoista (11). Eri valmistemuodot voivat kuitenkin erota pH-riippuvuudeltaan, esimerkiksi posakonatsolin imeytyminen enterotableteista ei riipu pH:sta.

Mahalaukun ohitusleikkauksen jälkeen ravinto- ja lääkkeet kohtaavat sappihapot ja haimanesteen vasta ohitetun haaran yhdistyessä muuhun ohutsuoleen. Tällöin monien peptidien, hiilihydraattien ja rasvojen pilkkoutuminen ja imeytyminen voivat viivästyä. Sappihappoja imeytymiseensä tarvitsevan fenofibraatin imeytymistä tutkittaessa on todettu, etteivät sen pitoisuudet kuitenkaan merkittävästi muuttuneet mahalaukun ohitusleikkauksen jälkeen (11).

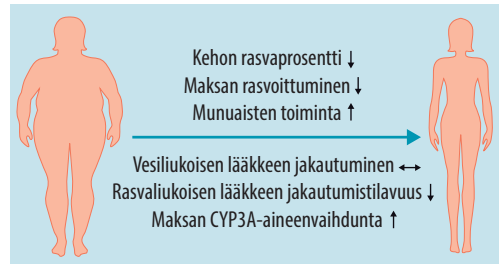
Ohitusleikkattujen potilaiden ravinteiden ja lääkkeiden imeytymiseen käytettävissä oleva pinta-ala on pienempi kuin ennen leikkausta. Leikkauksen jälkeen käytettävissä olevaan imeytymispinta-alaan vaikuttaa erityisesti ohitetun ohutsuolen suhteellinen osuus koko suolesta. Lisäksi duodenum ja jejunumin alkiosa poikkeavat imeytymisoloiltaan ohutsuolen loppuosasta.

Solukalvon lääkeaineenkuljettajaproteiinien esiintyminen vaihtelee ohutsuolen eri osissa. Esimerkiksi monien lääkkeiden imeytymistä rajoittavan P-glykoproteiinin ilmentyminen lisääntyy siirryttäessä duodenumista ileumiin (12). Sen substraatin digoksiinin hyötyosuudessa ei kuitenkaan havaittu muutoksia leikkauksen jälkeen (13). Myös muiden kuljettajaproteiinien tiedetään ilmentyvän eri määriin ohutsuolen eri osissa (14,15). Niiden vaikutuksia lääkkeiden imeytymiseen mahalaukun ohitusleikkauksen jälkeen ei tunneta.

Ohutsuolessa tapahtuvan ensikierron aineenvaihdunnan kannalta keskeisin entsyymi on CYP3A4, jonka suurimmat pitoisuudet ohutsuolessa on havaittu sen proksimaalisessa osas-



**KUVA 2.** Tärkeimmät lääkkeiden farmakokinetiikkaan vaikuttavat lihavuusleikkauksen jälkeiset anatomian muutokset.



**KUVA 3.** Laihtumisen vaikutuksia ja niihin liittyviä muutoksia lääkkeiden farmakokinetiikassa.

sa (16). Näin ohitusleikkauksen jälkeen lääkeaineiden altistuminen ohutsuolen CYP3A4:lle vähenee, ja sen välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden hyötyosuus voi suurentua. Suoraa vaikutusta on vaikeaa mitata, sillä hyötyosuuteen vaikuttavat myös imeytyminen ja maksassa tapahtuva alkureitin aineenvaihdunta, jotka ovat lääke- ja yksilökohtaisia. Myös muiden lääkeaineenvaihdunnan entsyymien ilmentyminen ohutsuolen eri osissa vaihtelee, mutta niiden merkitys ensikierron aineenvaihdunnan kannalta on vähäisempää.

## Runsaan laihtumisen vaikutukset lääkkeiden farmakokinetiikkaan

Lihavuuskirurgia johtaa nopeasti kehon ja erityisesti maksan rasvoittumisen vähenemiseen

(**KUVA 3**). Usein kehon mahdollinen krooninen tulehdustila korjaantuu. Kehon kokonaismassan muutos tulee huomioida erityisesti painon mukaan annosteltavien lääkkeiden osalta.

Lihavuuden on todettu suurentavan rasvaliukoisten lääkkeiden jakautumistilavuutta (17). Laihtumisen seurauksena rasvaliukoisten lääkkeiden näennäinen jakautumistilavuus pienenee. Lihavuusleikkauksen jälkeen myös lihasmassa vähenee. Muutos on suurinta ensimmäisen vuoden ajan ja tasaantuu sen jälkeen, mutta yksilöllinen vaihtelu on suurta (18,19). Oletettavasti muutokset kehon rasvattomassa massassa ovat kuitenkin vähäisempiä kuin rasvamassan muutokset, joten vaikutukset vesiliukoisten lääkkeiden jakautumistilavuuteen ovat pienemmät. Laihtumisen vaikutuksesta plasman proteiinipitoisuuksiin ja lääkkeiden proteiineihin sitoutumiseen on vain vähän julkaistua tietoa.

Lihavuuteen liittyvän maksan rasvoittumisen tiedetään vähentävän CYP3A-aktiivisuutta (20,21). Lihavuusleikkauksen jälkeen CYP3A4-substraatin midatsolaamin puhdistuman on havaittu suurentuvan, mikä mallinnuksen perusteella selittyy pääosin maksan entsyymiaktiivisuuden elpymisellä (22). Kuitenkin ohitusleikkauksessa lääkkeiden altistuminen ohitusuolen CYP3A:lle vähenee, joten lopullista vaikutusta on vaikeaa ennakoita.

Eräissä tutkimuksissa annettiin eri CYP-entsyymien substraatteja samanaikaisesti, ja tulokset viittasivat siihen, että CYP3A4:n ohella erityisesti CYP1A2- ja CYP2C8-aktiivisuus lisääntyy ja CYP2E1-aktiivisuus vähentyy ohitusleikkauksen jälkeen. Toisaalta CYP2D6:n substraattien venlafaksiinin, metoprololin ja dekstrometorfaanin farmakokinetiikassa ei havaittu muutoksia ohitusleikkauksen jälkeen (23–25).

Vaikeaan lihavuuteen liittyy usein munuaisten toiminnan heikkeneminen. Lihavuuskirurgian on todettu suurentavan glomerulusten laskennallista suodatusnopeutta (eGFR) sekä vähentävän proteiuriaa ja albuminuriaa niillä, joilla oli munuaisten vajaatoimintaa ennen leikkausta. Lihavuuteen voi liittyä glomerulusten hyperfiltraatio, jota lihavuuskirurgia vähentää (26). Muutokset viittaavat munuaisten toiminnan

paranemiseen, joten on mahdollista, että munuaisten kautta poistuvien lääkkeiden eliminaatio lisääntyy leikkauksen ja laihtumisen jälkeen.

Edellä mainittujen muutosten lisäksi nopea laihtuminen muuttaa elimistön hormonitasapainoa, mikä havaitaan muun muassa näläntunteen vähenemisenä. Hormonitasapainon muutosten farmakokineettisiä vaikutuksia ei tunneta, mutta lihavuusleikkauksen seurauksena esimerkiksi verenpainetaudin ja diabeteksen hoitotasapaino paranee. Tämä ehkäisee useiden lääkehoitoa vaikeuttavien elinvarioiden kehittymistä. Lisäksi parantuva hoitotasapaino mahdollistaa monien lääkkeiden annoksen pienentämisen ja jopa lopettamisen, mikä helpottaa lääkeshoidon kokonaisuuden hallintaa ja vähentää monilääkityksen haittoja.

## Näyttö lihavuusleikkauksen vaikutuksesta tiettyjen lääkeaineryhmien farmakokinetiikkaan

Näyttöä lihavuusleikkauksen vaikutuksista lääkkeiden farmakokinetiikkaan on toistaiseksi vähän, ja osan lääkeaineista osalta se on ristiriitaista. **TAULUKKON 1** on koottu esimerkkejä tutkimustuloksista.

**Kipulääkkeet.** Mahalaukun ohitusleikkaus nopeuttaa ja lisää parasetamolin imeytymistä, jota sairaaloinen lihavuus kuitenkin heikentää (6,7). Mikäli parasetamolin enimmäisannosuositusta ei ole ylitetty, annosta ei tarvitse pienentää leikkauksen jälkeen.

Ohitusleikkauksen on havaittu myös nopeuttavan ja lisäävän oraaliliuoksena käytettävän morfiinin imeytymistä. Morfiinille altistuttiin 24 % enemmän kaksi viikkoa leikkauksen jälkeen ja 55 % enemmän kuuden kuukauden jälkeen kuin ennen leikkausta. Suurimman havaitun pitoisuuden ajankohta lyheni 60 minuutista 15 minuuttiin. Morfiinin aiheuttaman uneliaisuuden voimakkuudessa ei havaittu eroja, mutta ohitusleikatut potilaat väsyivät leikkaamattomia nopeammin (9). Lihavuusleikkauksen jälkeen on myös havaittu morfiinin glukuronidation hidastuvan (27). Siten leikkauksen jälkeen riittävä kivunlievitys saavutetaan oletettavasti

**TAULUKKO 1.** Esimerkkejä lihavuusleikkauksen vaikutuksesta yksittäisten lääkkeiden farmakokinetiikkaan<sup>1</sup>.

Lääke	Leikkaus (potilasmäärä)	Pitoisuusmittauksien ajankohdat leikkauksen jälkeen	Tulokset	Lähde
Amoksisilliini	RYGBP (8)	2 kk	AUC ↑, C <sub>max</sub> ↑, T <sub>max</sub> ↔	(39)
Asetyyilisalisyylihappo	RYGBP (34)	Vähintään 6 kk	AUC ↑, C <sub>max</sub> ↑, T <sub>max</sub> ↓	(8)
Atorvastatiini	RYGBP (12)	4–8 vk ja 27 kk	AUC ↔, C <sub>max</sub> ↔, T <sub>max</sub> ↔	(28)
Bupropioni	RYGBP (7)	8–14 kk	AUC ↓, C <sub>max</sub> ↓	(23)
Desogestreeli	RYGBP (9)	3 kk ja 12 kk	3 kk: AUC ↔, C <sub>max</sub> ↔, T <sub>max</sub> ↔ 12 kk: AUC ↔, C <sub>max</sub> ↑, T <sub>max</sub> ↔	(40)
Digoksiini	RYGBP (9)	3 kk ja 12 kk	AUC ↔, C <sub>max</sub> ↔, T <sub>max</sub> ↓	(13)
Emtrisitabiini	SG (5)	3 kk ja 12 kk	AUC ↔, C <sub>max</sub> ↔, T <sub>max</sub> ↔	(41)
Fenofibraatti	RYGBP (12)	6 kk	AUC ↔, C <sub>max</sub> ↔, T <sub>max</sub> ↔	(11)
Klortsoksatsoni	RYGBP (7)	8–14 kk	AUC ↑, C <sub>max</sub> ↑	(23)
Kofeiini	RYGBP (14), SG (10)	4 vk ja 6 kk	C 4 h ↔	(6)
Melatoniini	RYGBP (7)	8–14 kk	AUC ↓, C <sub>max</sub> ↓	(23)
Metoprololi	RYGBP (14)	6 kk	AUC ↔, C <sub>max</sub> ↔, T <sub>max</sub> ↔	(24)
Midatsolaami	RYGBP (16), SG (2)	12 kk	F ↔, Cl ↑	(22)
Midatsolaami	RYGBP (9)	3 kk ja 12 kk	AUC ↔, C <sub>max</sub> ↑, T <sub>max</sub> ↓	(13)
Morfiini	RYGBP (25)	2 vk ja 6 kk	AUC ↑, C <sub>max</sub> ↑, T <sub>max</sub> ↓	(9)
Omepratsoli	RYGBP (34)	Vähintään 6 kk	AUC ↓, C <sub>max</sub> ↑, T <sub>max</sub> ↓	(8)
Parasetamoli	RYGBP (14), SG (10)	4 vk ja 6 kk	4 vk: AUC ↑, C <sub>max</sub> ↑, T <sub>max</sub> ↔ 6 kk: AUC ↑, C <sub>max</sub> ↑, T <sub>max</sub> ↓	(6)
Parasetamoli	RYGBP (8)	3 kk ja 12 kk	AUC ↑, C <sub>max</sub> ↑, T <sub>max</sub> ↓	(7)
Posakonatsoli	RYGBP (11)	6 kk	AUC ↓, C <sub>max</sub> ↓, T <sub>max</sub> ↔	(11)
Repaglinidi	RYGBP (8)	8–14 kk	AUC ↓, C <sub>max</sub> ↓	(23)
Rivaroksabaani	RYGBP (6), SG (6)	3 vrk	AUC ↔, C <sub>max</sub> ↔, T <sub>max</sub> ↔	(32)
Rivaroksabaani	RYGBP (6), SG (6)	6–8 kk	RYGBP: AUC ↔, C <sub>max</sub> ↓, T <sub>max</sub> ↑ SG: AUC ↔, C <sub>max</sub> ↔, T <sub>max</sub> ↑	(31)
Tenofoviiri	SG (5)	3 kk ja 12 kk	AUC ↔, C <sub>max</sub> ↔, T <sub>max</sub> ↔	(41)
Venlafaksiini	RYGBP (10)	3–4 kk	AUC ↔, C <sub>max</sub> ↔, T <sub>max</sub> ↔	(25)

<sup>1</sup>Pitoisuudet mitattiin aina ennen lihavuusleikkausta ja sen jälkeen. ↓ = pienenee, ↑ = suurenee, ↔ = säilyy ennallaan, AUC = pitoisuus-aikakäyrän alainen pinta-ala, C = pitoisuus, Cl = puhdistuma, C<sub>max</sub> = huippupitoisuus, F = hyötöosuus, RYGBP = mahalaukun ohitusleikkaus (Roux-en-Y gastric bypass), SG = mahalaukun kavennusleikkaus (sleeve gastrectomy), T<sub>max</sub> = huippupitoisuuden saavuttamisaika

pienemmällä morfiiniannoksella kuin ennen leikkausta.

Lihavuusleikkattuja potilaita suositellaan välttämään tulehduskipulääkkeiden käyttöä pysyvästi sauma-alueiden haavaumariskin vuoksi, joten tutkimusnäyttöä tästä lääkeryhmästä ei ole. Keskeistä lihavuusleikkauksen jälkeisessä kivun lääkehoidossa on tarkka vasteen seuranta, erityisesti kun tarvitaan opioideja.

**Sydän- ja verisuonitautilääkkeet.** Pienianoksisen asetyyilisalisyylihapon imeytyminen lisääntyy ja nopeutuu mahalaukun ohitusleik-

kauksen jälkeen. Kuusi viikkoa leikkauksen jälkeen sen kokonaisaltistuksen havaittiin suurentuneen 24 % ja huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluneen ajan lyhentyneen hieman (8). Eron kliininen merkitys on vähäinen.

Ohitusleikkauksen vaikutukset statiinien farmakokinetiikkaan vaikuttavat vaihtelevan lääke- ja potilaskohtaisesti. Esimerkiksi atorvastatiinin osalta altistuksen havaittiin suurentuvan osalla potilaista ja pienentyvän toisilla. Tutkimusjoukot olivat pieniä, ja osa tutkittavista jättäytyi pois ennen seurannan päättymistä

### Ydinasiat

- ▶ Lihavuusleikkauksen aikaansaamia lääkkeiden farmakokinetiikan muutoksia on vaikeaa ennakoida.
- ▶ Lääkkeiden farmakokinetiikka voi muuttua välittömästi ja kuukausia leikkauksen jälkeen.
- ▶ Leikkausta edeltävällä lääkehoidon seurannan suunnittelulla voidaan ehkäistä leikkauksenjälkeisiä lääkehoidon ongelmia.

(28,29). Statiineja siedetään yleensä hyvin, ja statiinihoidon vasteen seuranta LDL-kolesterolin määrityksin on joka tapauksessa keskeistä lihavuusleikkauksen jälkeen riskitekijöiden tehokkaan hoidon varmistamiseksi.

Beetasalpaajista metoprololia on käsitelty yksittäisessä tutkimuksessa, jossa kokonaisaltistus suureni 32 % ja huippupitoisuus 29 %. Tulos ei kuitenkaan saavuttanut tilastollista merkitsevyyttä. Nopeasti vapautuvana valmisteena annettu metoprololi pienensi diastolista verenpainetta ja hidasti sydämen sykettä tehokkaammin leikkauksen jälkeen (24).

P-glykoproteiinisubstraatti digoksiinin pitoisuuksissa plasmassa ei havaittu muutosta vuoden kuluttua mahalaukun ohitusleikkauksesta (13). Digoksiinin jakautumistilavuus on suuri, mutta se varastoituu elimistössä pääosin luurankolihaan rasvakudoksen sijaan (30). Lihavuusleikkauksen aiheuttama laihtuminen ei välttämättä muuta tarvittavia digoksiiniannoksia merkittävästi, ellei kehon lihasmassa suuresti muutu. Kapean terapeuttisen leveyden vuoksi digoksiinipitoisuuksien tihennetty seuranta on kuitenkin järkevää leikkauksen jälkeen.

Suorista antikoagulanteista rivaroksabaanin kokonaisaltistuksen ei ole havaittu muuttuvan mahalaukun ohitus- tai kavennusleikkauksen jälkeen (31,32). Muista antikoagulanteista ei ole julkaistu farmakokineettisiä tutkimuksia, joskin pieni epidemiologinen tutkimus viittaa siihen, että varfariinin annostarve pienenee

välittömästi lihavuusleikkauksen jälkeen ja palautuu leikkausta edeltäväksi puolen vuoden kuluttua (33).

**Psykyenlääkkeet.** Yksittäisten psykyenlääkkeiden osalta näyttö lihavuusleikkauksen vaikutuksista perustuu pieniin tutkimussarjoihin tai potilastapauksiin. Masennuslääkkeitä käyttävillä potilailla on lihavuusleikkauksen jälkeen raportoitu vastaavia oireita kuin lääkkeen lopetuksen yhteydessä. Todennäköisin syy on lääkealtistuksen väheneminen leikkauksen myötä (34).

Neljän potilaan seurannassa seerumin essitalopraamipitoisuus oli keskimäärin 33 % pienempi kaksi viikkoa mahalaukun ohitusleikkauksen jälkeen kuin ennen leikkausta, ja ero suureni vielä kuuden viikon seurannan aikana (35). Kymmenen potilaan tutkimuksessa plasman venlafaksiinipitoisuuden ei havaittu muuttuneen 3–4 kuukauden kuluttua mahalaukun ohitusleikkauksen jälkeen (25). Seerumin litiumipitoisuuden on havaittu suurenevan noin 1–4 viikon kuluessa mahalaukun ohitusleikkauksesta. Yksittäisissä potilastapauksissa tämä on johtanut litiumin yliannostusoireisiin, mikä vuoksi lääkepitoisuuksien seuranta suositellaan tihennettäväksi heti leikkauksen jälkeen (36).

Monien psykyenlääkkeiden vasteiden muutokset ilmenevät hitaasti, ja harvalle lääkkeelle on määritetty yksiselitteistä terapeuttista pitoisuutta. Joidenkin lääkkeiden osalta voi kuitenkin olla hyödyllistä määrittää hyvässä hoitotasapainossa olevan potilaan yksilöllinen pitoisuus ennen leikkausta myös sellaisten lääkkeiden osalta, joiden pitoisuutta ei rutiinimaisesti seurata. Tätä vertailupitoisuutta voidaan hyödyntää leikkauksen jälkeen annoksen määrittämisessä pitoisuusmittausten perusteella.

**Raskauden ehkäisy.** Lihavuusleikkattuja potilaita kehoitetaan välttämään raskaaksi tuloa 12–24 kk:n ajan leikkauksesta. Tämän vuoksi hedelmällisessä iässä olevat naiset tarvitsevat tehokkaan raskaudentehkäsytmenetelmän leikkauksen jälkeen. Ensisijaisia valmisteita ovat keltarauhashormonikerukka tai -ihonalaiskapseli. Suun kautta otettavia ehkäisytabletteja pidetään epäluotettavina mahdollisen imeytymisen heikentymisen vuoksi (37).

## Lopuksi

Lihavuuskirurgia muuttaa merkittävästi ruoansulatuselimestön anatomiaa ja toimintaa sekä potilaan kehon koostumusta. Muutokset voivat vaikuttaa useaan farmakokinetiikan vaiheeseen, kuten lääkkeiden imeytymiseen, ensikierron aineenvaihduntaan ja jakautumiseen. Muutosten lopullisia vaikutuksia yksittäisen lääkkeen farmakokinetiikkaan on hyvin vaikeaa ennustaa. Esimerkiksi tyrokisiin imeytymisen oletetaan huonontuvan lihavuusleikkauksen myötä, mutta toisaalta tyrokisiinin tarve saattaa vähentyä painon vähentyessä (38).

Tutkimusnäyttöä leikkauksen vaikutuksesta yksittäisiin lääkkeisiin tai eri leikkausmenetelmien välistä vertailua on toistaiseksi vähän. Käytännön ohjeita lihavuusleikkauksen jälkeiseen lääkehoitoon on koottu **TIETOLAATIKKOON**. Lääkevastetta ja haittavaikutuksia on muutosten ennakoimattomuuden ja aikariippuvuuden vuoksi syytä seurata ja tarvittaessa säätää annoksia leikkauksen jälkeen.

Joidenkin lääkeaineiden pitoisuuksien määrittäminen plasmasta jo ennen leikkausta voi olla hyödyllistä (**TAULUKKO 2**). Samoin joidenkin kriittistä lääkehoitoa vaativien sairauksien, kuten epilepsian, hoito ja seuranta on syytä suunnitella yhteistyössä kyseisen erikoisalan kanssa jo ennen leikkausta, jotta lääkepitoisuuksien mittaamistiheys ja mahdolliset lääkemutokset voidaan suunnitella ennalta. Eri-tyisen tärkeää tämä on kapean terapeuttisen alueen lääkkeiden osalta, mutta se on suositeltavaa myös huomattavan rasvaliukoisten lääkkeiden käytön yhteydessä sekä silloin, kun vasten seuranta ei muilla tavoin onnistu. ■

**KRISTIINA CAJANUS, LT**, kliiniseen farmakologiaan ja lääkehoitoon erikoistuva lääkäri  
Tyks, kliininen farmakologia

**PETRI J. VAINIO, LT, dosentti, ylilääkäri**  
Biolääketieteen laitos, Turun yliopisto  
Tyks, kliininen farmakologia  
Fimea (nykyinen affiliaatio)

**ERIIKA SAVONTAUS, LT, professori**  
Biolääketieteen laitos, Turun yliopisto  
Tyks, kliininen farmakologia

**TIETOLAATIKKO.** Lihavuusleikkauksen jälkeisessä lääkehoidossa huomioitavaa.

1. Määritä kriittisten ja kapean terapeuttisen alueen lääkkeiden pitoisuudet plasmassa ennen leikkausta ja sen jälkeen.
2. Potilas tarvitsee leikkauksen jälkeen yleensä 3 kk:n happosalpaajalääkityksen.
3. Leikkauksen jälkeen seuraa lääkkeiden kliinistä vastetta tiheästi 1–2 vuoden ajan ja myöhemminkin erityisesti suurten painon muutosten yhteydessä. Tarvittaessa varmista lääkepitoisuus.
4. Muista muuttuneen imeytymisen ja ainevaih-dunnan mahdollisuus myös lääkehaittojen yhteydessä. Tarvittaessa säädä annosta.
5. Vaikeissa lääkehoidon tilanteissa konsultoi kliinistä farmakologiaa.

**TAULUKKO 2.** Esimerkkejä kriittisistä ja kapean terapeuttisen alueen lääkkeistä, joiden seurantaan on syytä kiinnittää huomiota ennen lihavuusleikkausta ja sen jälkeen.

### Pitoisuutta tulee seurata ennen leikkausta ja sen jälkeen

Tietyt epilepsialääkkeet (esimerkiksi fenytoiini, karbamatsepiini)  
Takrolimuusi, siklosporiini  
Litium  
Digoksiini  
Tietyt rytmihäiriölääkkeet (esimerkiksi flekainidi)

### Vastetta tulee seurata ennen leikkausta ja sen jälkeen

Insuliini  
Tyrokisiin  
Varfariini  
Suorat oraaliset antikoagulantit  
HIV-lääkkeet

### Pitoisuusmäärityksen tarve kannattaa arvioida ennen leikkausta

Masennuslääkkeet  
Psykoosilääkkeet

**PAULINA SALMINEN, LT**, kirurgian ja gastroenterologisen kirurgian erikoislääkäri, kirurgian Sigrid Jusélius -professori ja ylilääkäri  
Tyks, vatsaelinkirurgian ja urologian klinikka  
Kliininen laitos, kirurgia, Turun yliopisto

**ALEKSI TORNIO, LT**, kliinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri, apulaisprofessori ja ylilääkäri  
Biolääketieteen laitos, Turun yliopisto  
Tyks, kliininen farmakologia  
Twitter: @AleksiTornio

**VASTUUTOIMITTAJA**  
Annika Kalliokoski

**KIRJALLISUUTTA**

1. Salminen P, Juuti A, Nuutila P. Miksi Suomessa tehdään liian vähän lihavuuskirurgisia leikkauksia? *Duodecim* 2019;135:1490–2.
2. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, ym. Weight and metabolic outcomes 12 years after gastric bypass. *N Engl J Med* 2017;377:1143–55.
3. Juuti A, Roine R, Salminen P. Onko lihavuuskirurgia kustannusvaikuttavaa? *Duodecim* 2019;135:1487–9.
4. Juuti A, Salminen P. Laparoskooppinen lihavuusleikkaus. *Duodecim* 2019;135:1498–506.
5. Riccioppo D, Santo MA, Rocha M, ym. Small-volume, fast-emptying gastric pouch leads to better long-term weight loss and food tolerance after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2018;28:693–701.
6. Goday Arno A, Farre M, Rodriguez-Morato J, ym. Pharmacokinetics in morbid obesity: Influence of two bariatric surgery techniques on paracetamol and caffeine metabolism. *Obes Surg* 2017;27:3194–201.
7. Chen K, Chan L, Senn TD, ym. The impact of proximal Roux-en-Y gastric bypass surgery on acetaminophen absorption and metabolism. *Pharmacotherapy* 2020; 40:191–203.
8. Mitrov-Winkelmolten L, van Buul-Gast MW, Swank DJ, ym. The effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery in morbidly obese patients on pharmacokinetics of (acetyl) salicylic acid and omeprazole: the ERY-PAO study. *Obes Surg* 2016;26:2051–8.
9. Lloret-Linares C, Hirt D, Bardin C, ym. Effect of a Roux-en-Y gastric bypass on the pharmacokinetics of oral morphine using a population approach. *Clin Pharmacokin* 2014;53:919–30.
10. Smith CD, Herkes SB, Behrns KE, ym. Gastric acid secretion and vitamin B12 absorption after vertical Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Ann Surg* 1993;218:91–6.
11. Gesquiere I, Hens B, Van der Schueren B, ym. Drug disposition before and after gastric bypass: fenofibrate and posaconazole. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:1325–32.
12. Thorn M, Finnstrom N, Lundgren S, ym. Cytochromes P450 and MDR1 mRNA expression along the human gastrointestinal tract. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:54–60.
13. Chan L, Lin YS, Tay-Sontheimer JC, ym. Proximal Roux-en-Y gastric bypass alters drug absorption pattern but not systemic exposure of CYP3A4 and P-glycoprotein substrates. *Pharmacotherapy* 2015;35:361–9.
14. Oswald S. Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP) transporter expression, localization and function in the human intestine. *Pharmacol Ther* 2019;195:39–53.
15. Ziegler TR, Fernandez-Estivariz C, Gu LH, ym. Distribution of the H+/peptide transporter PepT1 in human intestine: up-regulated expression in the colonic mucosa of patients with short-bowel syndrome. *Am J Clin Nutr* 2002;75:922–30.
16. Paine MF, Khalighi M, Fisher JM, ym. Characterization of interintestinal and intraintestinal variations in human CYP3A-dependent metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;283:1552–62.
17. Bruno CD, Harmatz JS, Duan SX, ym. Effect of lipophilicity on drug distribution and elimination: Influence of obesity. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87:3197–205.
18. Davidson LE, Yu W, Goodpaster BH, ym. Fat-free mass and skeletal muscle mass five years after bariatric surgery. *Obesity* 2018;26:1130–6.
19. Salminen P, Helmiö M, Ovaska J, ym. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs. laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on weight loss at 5 years among patients with morbid obesity: The SLEEVE-PASS randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:241–54.
20. Woolsey SJ, Mansell SE, Kim RB, ym. CYP3A activity and expression in nonalcoholic fatty liver disease. *Drug Metab Dispos* 2015;43:1484–90.
21. Kolwankar D, Vuppalachari R, Ethell B, ym. Association between nonalcoholic hepatic steatosis and hepatic cytochrome P-450 3A activity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:388–93.
22. Brill MJ, van Rongen A, van Dongen EP, ym. The pharmacokinetics of the CYP3A substrate midazolam in morbidly obese patients before and one year after bariatric surgery. *Pharm Res* 2015;32:3927–36.
23. Puris E, Pasanen M, Ranta V, ym. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery influenced pharmacokinetics of several drugs given as a cocktail with the highest impact observed for CYP1A2, CYP2C8 and CYP2E1 substrates. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019;125:123–32.
24. Gesquiere I, Darwich S, Van der Schueren B, ym. Drug disposition and modelling before and after gastric bypass: immediate and controlled-release metoprolol formulations. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:1021–30.
25. Krieger CA, Cunningham JL, Reid JM, ym. Comparison of bioavailability of single-dose extended-release venlafaxine capsules in obese patients before and after gastric bypass surgery. *Pharmacotherapy* 2017;37:1374–82.
26. Li K, Zou J, Ye Z, ym. Effects of bariatric surgery on renal function in obese patients: a systematic review and meta analysis. *PLoS One*, julkaistu verkossa 4.10.2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0163907
27. Lloret-Linares C, Luo H, Rouquette A, ym. The effect of morbid obesity on morphine glucuronidation. *Pharmacol Res* 2017;118:64–70.
28. Skotheim IB, Stormark K, Christensen H, ym. Significantly altered systemic exposure to atorvastatin acid following gastric bypass surgery in morbidly obese patients. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86:311–8.
29. El-Zailik A, Cheung LK, Wang Y, ym. Longitudinal impacts of gastric bypass surgery on pharmacodynamics and pharmacokinetics of statins. *Obes Surg* 2019;29:2571–83.
30. Iisalo E. Clinical pharmacokinetics of digoxin. *Clin Pharmacokinet* 1977;2:1–16.
31. Kroll D, Nett PC, Borbely YM, ym. The effect of bariatric surgery on the direct oral anticoagulant rivaroxaban: the extension study. *Surg Obes Relat Dis* 2018;14:1890–6.
32. Kroll D, Stirnimann G, Vogt A, ym. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of rivaroxaban in obese patients prior to and after bariatric surgery. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:1466–75.
33. Irwin AN, McCool KH, Delate T, ym. Assessment of warfarin dosing requirements after bariatric surgery in patients requiring long-term warfarin therapy. *Pharmacotherapy* 2013;33:1175–83.
34. Bingham K, Hawa R, Sockalingam S. SSRI discontinuation syndrome following bariatric surgery: a case report and focused literature review. *Psychosomatics* 2014;55:692–7.
35. Marzinke MA, Petrides AK, Steele K, ym. Decreased escitalopram concentrations post-Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Ther Drug Monit* 2015;37:408–12.
36. Matikainen N, Rosengård-Bärlund M, Ryhänen E, ym. Litiumin endokriiniset haittavaikutukset. *Suom Lääkäril* 2018;73:129–34.
37. Merki-Feld GS, Skouby S, Serfarty D, ym. European Society of Contraception Statement in Obese Women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2015;20:19–28.
38. Gadiraju S, Lee CJ, Cooper DS. Levothyroxine dosing following bariatric surgery. *Obes Surg* 2016;26:2538–42.
39. Rocha MBS, De Nucci G, Lemos FN, ym. Impact of bariatric surgery on the pharmacokinetics parameters of amoxicillin. *Obes Surg* 2019;29:917–27.
40. Ginstant C, Frisk J, Carlsson B, ym. Plasma concentrations of etonogestrel in women using oral desogestrel before and after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a pharmacokinetic study. *BJOG* 2019;126:486–92.
41. Amouyal C, Buysse M, Lucas-Martini L, ym. Sleeve gastrectomy in morbidly obese HIV patients: Focus on anti-retroviral treatment absorption after surgery. *Obes Surg* 2018;28:2886–93.
42. Kauhanen S, Helmiö M, Salminen P. Sopivimman lihavuuskirurgisen leikkauksen etenemisen valinta. *Duodecim* 2019; 135:1507–12.

**SIDONNAISUDET**

**Kristiina Cajanus:** Apuraha (Orionin tutkimussäätiö), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Länsi-Uudenmaan hyvinvointialue)

**Petri J. Vainio:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (CRST Oy, Crown CRO), luottamustoimet (Lääketutkimussäätiö)

**Eriika Savontaus:** Apuraha (Orionpharma), luottamustoimet (Suomen Farmakologiyhdistys, puheenjohtaja)

**Paulina Salminen:** Tutkimusrahoitus (Säätiöt ja Suomen Akatemia), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Merck, Orion), luottamustoimet

(Suomen Kirurgiyhdistyksen puheenjohtaja 2017–, Lihavuus- ja metaboliakirurgian yhdistyksen varapuheenjohtaja 2018–)

**Aleksi Tornio:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Pfizer Oy CRST Oy Aplagon Oy), luottamustoimet (Valtakunnallinen lääketieteellinen tutkimuseettinen toimikunta, jäsen Suomen Kliinisen Farmakologian yhdistys, hallituksen jäsen Lääkärin hintalautakunnan asiantuntijaryhmä, varajäsen Tutkimuseettinen neuvottelukunta TENK, jäsen)