

הנחיות קליניות לניטור תרופות נירופסיכיאטריות במטופלים העוברים ניתוחים בריאטריים

תקציר

ניתוחים בריאטריים גורמים לשינויים אנטומיים ופיזיולוגיים משמעותיים במערכת העיכול, אשר עלולים להשפיע באופן משמעותי על פרמקוקינטיקה של תרופות הניתנות במתן פומי. שינויים אלו כוללים בין היתר ירידה בנפח הקיבה, עלייה ב-pH הקיבה, מעקף של אזורי ספיגה מרכזיים במעי הדק, השפעה על מטבוליזם, וכן ירידה מהירה במשקל ושינויים בהרכב הגוף.

תרופות נירופסיכיאטריות רבות מתאפיינות בטווח טיפולי צר, ועל כן, השפעות הניתוח הבריאטרי עלולות להוביל לירידה בספיגה ובכשל טיפולי, או לחלופין לעלייה ברמות התרופה ולחשש לרעילות. השונות בין המטופלים היא גבוהה, מה שמקשה על ניבוי התגובה הפרמקוקינטית במטופל ספציפי.

בסקירה זו מוצגת השפעת ניתוחים בריאטריים על התרופות הנירופסיכיאטריות המובילות, על מנת להוביל לטיפול תרופתי מיטבי ובטוח באוכלוסייה זו. המאמר כולל סקירת ספרות עדכנית, המלצות לניטור רמות תרופה בדם, וכן מעקב קליני ומעבדתי.

לנוכח מורכבות הנושא, יש להעדיף גישה פרואקטיבית הכוללת ניטור רמות תרופה טרום הניתוח ובתקופה הסמוכה לאחריו עד להשגת יציבות קלינית ומעבדתית, ובהמשך ניטור תקופתי בהתאם למאפייני התרופה והמטופל, והפרוצדורה הניתוחית הספציפית. יש חשיבות רבה לשילוב צוות רב-תחומי הכולל נירולוג ופסיכיאטר וכן רוקח קליני בליווי המטופל, לצורך התאמת הטיפול הנירופסיכיאטרי המיטבי למטופלים העוברים ניתוחים בריאטריים.

כרמיל עזרן^{2,4}

אנה אוצ'רטיאנסקי³

שורוק אבו מוך לבנאוי³

אורפז חדר³

עידית דותן⁴

גיל זלצמן⁵

אילנית מלר⁶

אולג דוחנו⁷

אריק דהן⁸

אלמוג אליהו דהן^{9,8}

¹ מחלקת טכנולוגיות רפואיות, מכבי שירותי בריאות

² בית הספר לרוקחות, האוניברסיטה העברית, ירושלים

³ המחלקה לרוקחות קלינית, מכבי שירותי בריאות

⁴ המכון האנדוקריני, מרכז רפואי רבין, בית חולים בילינסון והפקולטה למדעי הרפואה ע"ש גריי, אוניברסיטת ת"א

⁵ המרכז לבריאות הנפש גהה והפקולטה למדעי הרפואה והבריאות ע"ש גריי אוניברסיטת ת"א

⁶ כירורגיה כללית ובריאטרית, מרכז רפואי ירדן קליניק

⁷ המחלקה לכירורגיה כללית ב', המרכז הרפואי סורוקה, באר שבע

⁸ המחלקה לפרמקולוגיה קלינית, בית ספר לרוקחות, הפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן-גוריון בנגב, באר שבע

⁹ המחלקה לרוקחות קלינית, שירותי בריאות כללית, מחוז תל אביב-יפו

מילות מפתח: ניתוח בריאטרי; רוקח קליני; תרופות נירופסיכיאטריות; ניטור רמות תרופה; ניהול הטיפול התרופתי.

Keywords: Metabolic Bariatric Surgery; Clinical pharmacist; Neuropsychiatric medications; Therapeutic drug monitoring; Medication management.

הקדמה

השמנה היא מחלה כרונית המציבה אתגר מרכזי לבריאות הציבור, וקשורה בתחלואה נלווית משמעותית, כולל יתר לחץ דם, דיסליפידמיה, סוכרת סוג 2 ומחלות לב וכלי דם. במטופלים עם השמנה חמורה, ניתוחים בריאטריים הם טיפול יעיל המוביל לירידה ניכרת וארוכת-טווח במשקל לצד שיפור משמעותי בתחלואה נלווית להשמנה וירידה בתמותה [1]. כשני שלישים מהמטופלים העוברים ניתוחים בריאטריים סובלים מהפרעה

פסיכיאטרית, וכ-23% מהם מאובחנים עם הפרעת מצב רוח [2]. בנוסף, כ-14% מהמטופלים נוטלים תרופות נוגדות פרוכסים טרום ניתוח [3]. ניתוחים בריאטריים גורמים לשינויים אנטומיים ופיזיולוגיים במערכת העיכול, לרבות ירידה בנפח הקיבה, שינוי ב-pH של הקיבה, מעקף אזורי ספיגה מרכזיים, השפעה על מטבוליזם ושינויים נוספים אשר עשויים להשפיע באופן משמעותי על תרופות במתן פומי [4-6]. שינויים פרמקוקינטיים אלו עלולים לגרום הן לירידה והן לעלייה (באופן פרדוקסלי) ברמות התרופה בנסיוב (סרום) [7]. לצד שינויים אלו, גם

לסיבוכים של הניתוח הבריאתרי, כגון הקאות או קשיים בבליעת צורות מתן מוצקות, תיתכן השפעה על ריכוזי התרופות בנסיוב [8].

מיעוט המידע על ספיגת תרופות לאחר ניתוח בריאתרי והעובדה כי שינויים אלה משתנים בין סוג הניתוח ובין מטופל למטופל, מדגישים את הצורך במעקב צמוד אחר יעילות ורעילות בכל מטופל לאחר הניתוח [9]. בהתאם לכך, הנחיות בין-לאומיות כוללות המלצה לניטור רמות תרופה לאחר ניתוחים בריאתריים, גם של תרופות שעבורן ניטור אינו מהווה סטנדרט טיפולי בשגרה [10, 11]. סקירה זו, המבוססת על נייר עמדה שפורסם מטעם ארגון הרוקחות בישראל (ניירות עמדה | ארגון הרוקחות בישראל), מתמקדת בהשפעת ניתוחים בריאתריים על תרופות נוירופסיכיאטריות נבחרות, ומספקת המלצות לניטור רמות תרופה, מעקב קליני ומעבדתי.

■ **לניתוח בריאתרי עלולה להיות השפעה בלתי צפויה על רמות בדם של תרופות, החל מירידה ברמות התרופה וסיכון לכשל טיפולי, המשך ביעדר השפעה משמעותית, וכלה בעלייה ברמות התרופה וחשש לרעילות (טוקסיות).**

■ **השינויים ברמות תרופה נתונה בדם לאחר ניתוח בריאתרי אינם אחידים בכל המטופלים. שונות זו מדגישה את יחסי הגומלין המורכבים בין מאפייני המטופל, התרופה וסוג הניתוח.**

■ **יש חשיבות לניטור רמות תרופה בדם ומעקב קליני ומעבדתי צמוד של מטופלים בריאתריים, הן בתקופה המיידית והן בטווח הבינוני-ארוך לאחר הניתוח הבריאתרי.**

השפעת ניתוחים בריאתריים על תרופות נוירופסיכיאטריות והמלצות קליניות

ליתיום (Lithium): היא תרופה מייצבת מצב רוח, וקו ראשון בטיפול בהפרעה דו-קוטבית. בשל חלון טיפולי צר (0.5-1.2 ממו"ל/ל), נדרש ניטור רמות התרופה בדם. לאחר ניתוחים בריאתריים, חלים שינויים בפרמקוקינטיקה ובזמינות הביולוגית של התרופה אשר עלולים להשפיע על יעילותה ועל הסיכון לרעילות [10]. בספרות פורסמו פרשות חולים על רעילות ליתיום 7-14 ימים לאחר ניתוח מעקף קיבה [12, 13] ומספר שבועות-חודשים לאחר ניתוח שרוול [14-17]. מנגנונים אפשריים כוללים עלייה במסיסות התרופה עקב עלייה ב-pH של הקיבה, ירידה בנפח הקיבה, ירידה במשקל, צריכת נוזלים מופחתת, התייבשות, הקאות ושינויים בתפקוד הכליות, המשפיעים על פינוי התרופה. יחד עם זאת, ניסיונו הקליני מצביע גם על מצבים הפוכים, אשר בהם מטופל שהתרגל למינון מסוים טרם הניתוח נזקק להכפלה ואף לשילוש המינון עקב שינויים בספיגה. תת ספיגה של ליתיום גם היא מציבה סיכון, שכן חולים מאניים שאינם מאוזנים עלולים

להיות תוקפניים, חסרי שיפוט ואף אובדניים. **המלצות לניטור ומעקב תרופתי:** בהתחשב בחלון הטיפול הצר ובסיכון לרעילות, מומלץ לבצע ניטור הדוק של רמות ליתיום טרום הניתוח ולאחריו: 0-6 שבועות: ניטור שבועי; 6 שבועות-חצי שנה: ניטור כל שבועיים; חצי שנה-שנה: ניטור חודשי; שנה לאחר הניתוח: ניטור מדי 3 חודשים או לפי צורך קליני. יש לשקול הפחתת מינון כאשר רמות ליתיום קרובות ל-1.2 מ"מ/ל או עולות ביותר מ-25% מרמות הבסיס [18]. כמו כן, יש להגביר את תדירות הניטור במצבים של התייבשות, נטילת תרופות המשפיעות על מאזן הנוזלים, וירידה בתפקוד הכליות. בנוסף, מומלץ לנטר בבסיס ובאופן תקופתי - ספירת דם, תפקודי כליות, אלקטרוליטים, סידן, זרחן, אלבומין ותפקודי בלוטת התריס. מעקב אחר מאזן נוזלים, סימנים ותסמינים של היפרקלצמיה (עייפות, חולשה, כאב בטן, עצירות, אבנים בכליות, כאב עצמות).

היבטי בטיחות המטופל: יש להדריך את המטופל לגבי הסיכון לרעילות ליתיום, בפרט במצבים של הקאות, אי סבילות למזון או מצבי התייבשות לאחר הניתוח. יש ללמד זיהוי סימני אזהרה מוקדמים לרעילות (שלשול, הקאות, רעד, אטקסיה, בלבול, נמנום, חולשת שרירים), וכן מעקב אחר תסמינים דיכאוניים או מאניים [14, 18].

קרמזפין (Carbamazepine): היא תרופה נוגדת פרכוסים מדור ראשון, הניתנת כטיפול בכפיון (אפילפסיה), בהפרעה דו-קוטבית ובכאב עצבי מסוג טריגמינלי, עם טווח טיפולי צר (4-12 מ"ג/ל). דיווחי פרשות חולים מצביעים על השפעה בלתי צפויה של ניתוחים בריאתריים על רמות התרופה, החל מירידה לרמות תת-טיפוליות עם סיכון לכשל טיפולי (חזרת התקפי כפיון ויציאה מאיזון מחלה הפסיכיאטרית), וכן עלייה ברמות התרופה עד כדי רעילות, כולל מקרה של אגרנולוציטוזיס במטופלת עם כפיון, ארבעה שבועות לאחר ניתוח שרוול [19-21].

קרמזפין היא תרופה ליפופילית ($\text{LogP}=2.5$), בעלת מסיסות מים נמוכה (18 מ"מ/ל). לאחר ניתוחים בריאתריים הירידה בנפח ובערבול הקיבה, עלולה להגביל את הספיגה עקב התמוססות לא מלאה של התרופה. שינויים ב-pH של הקיבה לאחר הניתוח אינם צפויים להשפיע משמעותית מאחר שהתרופה ניטרלית. בנוסף, ירידה במשקל עלולה להשפיע על פעילות ציטוכרום P450 3A4, האחראי למטבוליזם של קרמזפין ובכך, לשנות את ריכוזה בדם [19]. גורמים נוספים המשפיעים על רמות התרופה כוללים את המעגל האנטרו-הפטי, ואת תהליך האוטו-אינדוקציה [22]. יש לציין כי תועדו מקרי רעילות ברמות נמוכות מ-12 מ"ג/ל וכשל טיפולי אף ברמות מעל 4 מ"ג/ל, ולכן יש חשיבות לניטור רמות תרופה טרום הניתוח והשוואה לרמות התרופה לאחר הניתוח, במטופל ספציפי.

המלצות לניטור: בכפיון מומלץ לנטר רמות תרופה בשפל בנסיוב טרום הניתוח, אחת לשבוע בחודש הראשון, ולאחר מכן, אחת לחודש במשך 3 חודשים עד להתייבבות. בהמשך, באופן תקופתי או כנדרש קלינית [3, 19]. יש לזכור כי ריכוזים במצב יציב של קרמזפין מושגים לאחר תהליך האוטו-אינדוקציה, הנמשך בין

טבלה 1: תדירות ניטור מומלצת של תרופות נירופסיכיאטריות במטופלים העוברים ניתוחים בריאטריים

שם גנרי	טווח טיפולי (תרופיטי)	המלצות לתדירות ניטור רמות תרופה בשפל בנסיון
ליתיום (Lithium)	0.5-1.2 מ"מ/ל"	בהפרעה דו־קוטבית • טרום הניתוח • 6-0 שבועות לאחר הניתוח: ניטור שבועי • 6 שבועות - 6 חודשים: ניטור כל שבועיים • 6-12 חודשים: ניטור חודשי • שנה לאחר הניתוח: ניטור מדי 3 חודשים או לפי צורך קליני. יש לשקול הפחתת מינון כאשר רמות ליתיום קרובות ל-1.2 מ"מ/ל" או עולות ביותר מ-25% מרמות הבסיס
קרבמזפין (Carbamazepine)	4-12 מ"ג/ל"	בכפיון • טרום הניתוח • ניטור שבועי במהלך החודש הראשון לאחר הניתוח • לאחר מכן, ניטור חודשי במשך 3 חודשים עד להתייצבות בהמשך, ניטור תקופתי או כנדרש קליני
חומצה ולפראית (Valproic Acid)	50-125 מ"ג/ל"	בכפיון • טרום הניתוח • ניטור שבועי במהלך החודש הראשון לאחר הניתוח • לאחר מכן, ניטור חודשי במשך 3 חודשים עד להתייצבות בהמשך, ניטור תקופתי או כנדרש קליני
למוטריג'ין (Lamotrigine)	3-15 מ"ג/ל"	בכפיון • טרום הניתוח • ניטור שבועי במהלך החודש הראשון לאחר הניתוח • לאחר מכן, ניטור חודשי במשך 3 חודשים עד להתייצבות בהמשך, ניטור תקופתי או כנדרש קליני
פניטואין (Phenytoin)	10-20 מ"ג/ל"	בכפיון • טרום הניתוח • ניטור שבועי במהלך החודש הראשון לאחר הניתוח • לאחר מכן, ניטור חודשי במשך 3 חודשים עד להתייצבות בהמשך, ניטור תקופתי או כנדרש קליני
פנוברביטל (Phenobarbital)	10-40 מ"ג/ל"	בכפיון • טרום הניתוח • ניטור שבועי במהלך החודש הראשון לאחר הניתוח • לאחר מכן, ניטור חודשי במשך 3 חודשים עד להתייצבות בהמשך, ניטור תקופתי או כנדרש קליני
לבטיראצטאם (Levetiracetam)	12-46 מ"ג/ל"	בכפיון • טרום הניתוח • ניטור שבועי במהלך החודש הראשון לאחר הניתוח • לאחר מכן, ניטור חודשי במשך 3 חודשים עד להתייצבות בהמשך, ניטור תקופתי או כנדרש קליני
קלזאפין (Clozapine)	0.35-0.60 מ"ג/ל"	בסכיזופרניה או הפרעה סכיזואפקטיבית • טרום הניתוח • כל שבועי שבועיים במהלך 3-1 חודשים לאחר הניתוח • בהמשך ניתן לרווח עם התייצבות רמות ותגובה טיפולית מספקת

הערה: תדירות הניטור המוצגת מבוססת על מאפיינים פרמקוקינטיים של התרופות, הנחיות קליניות קיימות והשינויים הצפויים בספיגה, פיזור ובפינוי תרופות לאחר ניתוחים בריאטריים. המידע המוצג נועד לשמש ככלי עזר לאנשי צוות רפואי ואינו מהווה תחליף לשיקול דעת קליני.

אינטראקציות בין-תרופתיות או חוסר היענות. בנוסף, יש לעקוב בבסיס ובאופן תקופתי אחר ספירת דם (כולל רטיקולוציטים), ברזל, פריטין וטרנספרין בנסיון, תפקודי כבד וכליות, בדיקת שתן כללית, נתון, בדיקת עיניים

5-3 שבועות. בהתוויות אחרות, יש לנטר טרום הניתוח וכל 3 חודשים עד להתייצבות, ובהמשך, ניטור תקופתי או כנדרש קליני. יש להגביר תדירות ניטור במטופלים עם פרכוסים, חשד לרעילות, החלפה בין פורמולציות,

המלצות לניטור: בכפיון יש לנטר רמות תרופה בשפל בנסיוב טרום הניתוח, אחת לשבוע בחודש הראשון, ולאחר מכן, אחת לחודש במשך 3 חודשים עד להתייצבות. בהמשך, באופן תקופתי או כנדרש קלינית. בהתוויות אחרות יש לנטר טרום הניתוח וכל 3 חודשים עד להתייצבות, ובהמשך, ניטור תקופתי או כנדרש קלינית. יש להגביר תדירות ניטור במטופלים עם פרכוסים, מחלה פסיכיאטרית לא מאוזנת, חשד לרעילות או חוסר היענות. בתחילת הטיפול ובשינוי מינון יש לעקוב אחר תגובות היפרסנסטיביות (כולל DRESS), תסמינים המטולוגיים (חום, כאב גרון, כיבים בפה, זיהומים), מחשבות אובדניות ושינויים בהתנהגות. כמו כן, יש לעקוב בבסיס ובאופן תקופתי אחר ספירת דם, תפקודי כבד וכליות, אלקטרוליטים ואלקטרוקרדיוגרם (אק"ג).

פניטואין (Phenytoin): היא תרופה לטיפול בכפיון עם טווח טיפולי צר (10-20 מ"ג/ל). על פי מחקר פרמקוקינטי [26], עולה כי חלה פגיעה משמעותית בספיגה של פניטואין לאחר ניתוח Jejunioleal Bypass עד לרמות תת-טיפוליות וחזרת התקפי כפיון. כמו כן, בדיווח פרשת חולה, רמות פניטואין לא היו ניתנות לזיהוי (פחות מ-3 מ"ג/ל), גם במינונים גבוהים במטופל שנתיים לאחר ניתוח RYGB [27]. מנגנונים אפשריים לירידה בספיגה לאחר הניתוח כוללים ירידה בנפח ובחומציות הקיבה וכן מעקף חלקים במעי הדק העליון, המפחיתים מסירות של התרופה ושטח פנים הזמין לספיגה.

המלצות לניטור: יש לנטר רמות תרופה בשפל בנסיוב טרום הניתוח, אחת לשבוע בחודש הראשון, ולאחר מכן, אחת לחודש במשך 3 חודשים עד להתייצבות. בהמשך, באופן תקופתי או כנדרש קלינית. מומלץ להגביר תדירות ניטור במטופלים עם פרכוסים לא בשליטה, חשד לרעילות (טוקסיות) או חוסר היענות. בנוסף, יש לעקוב בבסיס ובאופן תקופתי אחר ספירת דם, תפקודי כבד ורמות ויטמין D וכן מעקב צפיפות עצם בטיפול ממושך. יש חשיבות למעקב אחר איזון התקפים אפילפטיים, סימפטומים המטולוגיים (חום, כאב גרון, כיבים בפה, זיהומים), תגובות היפרסנסטיביות (כולל DRESS), מחשבות אובדניות ושינויים בהתנהגות.

פנוברביטל (Phenobarbital): היא תרופה ממשפחת הברביטורטים, המשמשת כתרופה נוגדת פרכוסים וכן להרגעה ולטיפול קצר-טווח בהפרעות שינה. הטווח הטיפולי בנסיוב בשפל הוא 10-40 מ"ג/ל. בדיווח פרשת חולה יחיד משנת 2010, נמצאו רמות תת-טיפוליות של פנוברביטל (9.9 מ"ג/ל) שנתיים לאחר ניתוח RYGB [27].

המלצות לניטור: בכפיון יש לנטר רמות תרופה בשפל בנסיוב טרום הניתוח, אחת לשבוע בחודש הראשון, ולאחר מכן, אחת לחודש במשך 3 חודשים עד להתייצבות. בהמשך, באופן תקופתי או כנדרש קלינית. בהתוויות אחרות יש לנטר טרום הניתוח, ואחת ל-3 חודשים עד להשגת יציבות. בהמשך, באופן תקופתי או לפי הצורך הקליני. יש להגביר תדירות ניטור במטופלים עם פרכוסים, חשד לרעילות או חוסר היענות. בנוסף, יש לעקוב בבסיס ובאופן תקופתי אחר ספירת דם, תפקודי כבד וכליות וכן

(כולל מדידת לחץ תוך-עיני) ותפקודי בלוטת התריס. יש חשיבות להקפיד על נטילת ויטמין D וסידן ומעקב אחר צפיפות עצם, טרום הניתוח ושנתיים לאחר הניתוח, בפרט לאחר ניתוחים במנגנון תת ספיגה וטיפול ארוך טווח בתרופה.

חומצה ולפרואית (Valproic acid): היא תרופה נוגדת פרכוסים הניתנת כטיפול בכפיון ובהפרעה דו-קוטבית, עם טווח טיפולי של 50-125 מ"ג/ל. חומצה ולפרואית היא חומצה חלשה וליפופילית [2]. לאחר ניתוחים בריאטריים דווח על מקרים של ירידה ברמות התרופה, חזרת התקפי כפיון ואנצפלופתיה היפראמונית [20], וכן תוארה שונות ברמות התרופה מספר שנים לאחר ניתוח RYGB, במטופל עם אנמנזה של הפרעה דו-קוטבית [2]. הירידה במשקל לאחר הניתוח גורמת לשינויים בהרכב הגוף ועלולה להשפיע על התפזרות התרופה, זמן מחצית חיים קצר יותר וסיכון לרעילות עבור תרופות עם ליפופיליות גבוהה. בניתוחי מעקף, תיתכן ירידה בספיגה חומצה ולפרואית, בשל מעקף מעגל אנטרו-הפטי [3].

המלצות לניטור: בכפיון מומלץ לנטר רמות תרופה בשפל בסרום טרום הניתוח, אחת לשבוע בחודש הראשון, ולאחר מכן, אחת לחודש במשך 3 חודשים עד להתייצבות. בהמשך, באופן תקופתי או כנדרש קלינית. בהתוויות אחרות, יש לנטר טרום הניתוח; 0-6 חודשים: מידי 4 שבועות, ושבוע לאחר כל שינוי במינון או בפורמולציה; מעל 6 חודשים יש לנטר כל 3 חודשים, ומידי 4 שבועות במקרה של שינויים ברמות התרופה. יש להגביר תדירות ניטור במטופלים עם פרכוסים, מחלה פסיכיאטרית לא מאוזנת, חשד לרעילות או חוסר היענות. כמו כן, יש לעקוב אחר סימנים ותסמינים של מאניה (אי שקט, דיבור מהיר), דיכאון, מחשבות אובדניות, רעילות של הכבד (חולשה, חוסר תיאבון, בצקת בפנים, הקאות). בנוסף, יש לנטר בבסיס ובאופן תקופתי אחר ספירת דם, תפקודי הכבד (בתדירות גבוהה במיוחד במהלך חצי שנה לאחר הניתוח) ואמוניה.

למוטריג'ין (Lamotrigine): היא תרופה לטיפול בכפיון ובהפרעה דו-קוטבית, עם טווח טיפולי צר של 3-15 מ"ג/ל. למוטריג'ין מאופיינת בליפופיליות מתונה, היא בסיס חלש ומסיסותה תלויה pH וכן, מוגבלת מינון [23]. במחקר רטרוספקטיבי, דווח על ירידה משמעותית (90%) בריכוז התרופה במטופל 11 שבועות לאחר הניתוח הבריאטרי, שהייתה מלווה בהגברת תדירות התקפי הכיפיון וצורך בהעלאת מינון [20]. עבודה נוספת כללה 4 מטופלים בלמוטריג'ין, ובה נצפתה עלייה בריכוז המתקנן למינון התרופה לפני ואחרי הניתוח, מ-17 מיקרומול/ל ל-18 מיקרומול/ל, בהתאמה. עלייה זו נצפתה עקב ירידה בגלוקורונידציה לאחר הירידה במשקל [24]. מחקר נוסף הראה שונות ברמות תרופה לאחר ניתוח מעקף קיבה בהשקה אחת, החל מרמות תת-טיפוליות, רמות ללא שינוי ועד עלייה ברמות התרופה. מסקנת החוקרים הייתה שספיגת התרופה לאחר הניתוח אינה צפויה. למוטריג'ין פחות מקושרת לעלייה במשקל ביחס לליתיום ויכולה להוות חלופה (מחשש לרעילות) בטיפול בהפרעה דו-קוטבית. [25]

אחר ספירת דם (מחשש לאגרנולוציטוזיס והפרעות המטולוגיות נוספות). המלצות נוספות כוללות מעקב וטיפול מידי לאחר תלונות על עצירות במהלך נטילת התרופה, ובשל הסיכון המוגבר לעצירות לאחר הניתוח. בנוסף, יש חשיבות להנחות את המטופלים כי הפסקת עישון עלולה להעלות רמות התרופה, ובהתאם לכך צורך בהתאמת מינון. תדירות הניטור המומלצת בתרופות נויורופסיכיאטריות מסוכמת בטבלה 1.

לסיכום

בשל המורכבות הפרמקוקינטית לאחר ניתוחים בריאטריים והשונויות בין המטופלים, קיים קושי לחזות אילו מנגנונים ישפיעו באופן דומיננטי על רמות התרופה בדם. מצב זה מחייב גישה קלינית ייחודית הכוללת הערכה ומעקב צמוד לאחר הניתוח במטופלים הנוטלים תרופות נויורופסיכיאטריות, בשילוב של ניטור רמות תרופה והתאמת מינון. תוכנית המעקב המיטבית (אופטימלית) כוללת מדידת רמות תרופה טרום הניתוח, בתקופה הסמוכה לאחריו ועד להשגת יציבות קלינית ומעבדתית. בהמשך, בהתאם למאפייני התרופה, ניתן לרווח תדירות הניטור כל 3 חודשים בשנה הראשונה ובהמשך באופן תקופתי או כנדרש קלינית. ניטור מומלץ בכל המטופלים, ובייחוד במטופלים עם פרכוסים לאחרונה, מטופלים הנוטלים מספר תרופות במקביל ובמטופלים הנוטלים תרופות עם חלון טיפולי צר. המלצות אלו רלוונטיות גם להתוויות מלבד כפיון כגון, הפרעה דו-קוטבית לנוכח הסיכון לאובדנות ולאשפוזים חוזרים וכן לטיפול בכאב כרוני.

הטיפול במטופלים לפני ואחרי ניתוח בריאטרי, ובפרט במטופלים בתרופות נויורופסיכיאטריות, צריך להתבצע במסגרת צוות רב-תחומי הכולל נירולוג ו/או פסיכיאטר וכן רוקח קליני. יש להעלות מודעות בקרב הצוותים הרפואיים, בדגש על מרפאות לטיפול בהשמנה, בנוגע לחשיבות ניטור תכופ של רמות תרופות לפני ולאחר הניתוח – בייחוד במהלך השנה הראשונה – וכן למעקב קליני אחר השפעות הטיפול התרופתי. יישום צעדים אלו יאפשרו התאמה מיטבית של הטיפול התרופתי לאחר ניתוחים בריאטריים, יפחיתו מקרים של כשל טיפולי הנובע מפגיעה בספיגה או מקרי רעילות של תרופות עם חלון תרופיטי צר, ובכך יצמצמו סיבוכים, תחלואה, אשפוזים ותמותה.

מעקב צפיפות עצם, מצב נוירולוגי, סימנים ותסמינים של אובדנות (דכאון, חרדה, שינויי התנהגות), תגובות עוריות וכן איזון התקפי כפיון.

לבטיראצטאם (Levetiracetam): היא תרופה לטיפול בכפיון עם טווח טיפולי צר (12-46 מ"ג/ל). Triplett וחב' [20] דיווחו בשנת 2021, כי נצפתה השפעה לא צפויה ולא עקבית של רמות תרופה לאחר הניתוח הבריאטרי. במטופל אחד תועדה עלייה ברמות התרופה וצורך בהפחתת המינון ובמטופל אחר נצפתה ירידה ברמות התרופה לאחר הניתוח עם חזרת התקפים אפילפטיים וצורך בהכפלת המינון. מטופל נוסף חווה תופעת לוואי והפחתת מינון, ובשאר המטופלים השינויים ברמות התרופה היו יותר מתונים [20]. בסדרת פרשות חולים נוספת, דווח אודות שלושה מטופלים עם כפיון – ששניים מהם עברו ניתוח שרירי ואחד ניתוח RYGB. לא תועדו רמות התרופה, אך שלושה חודשים לאחר הניתוח חזרו התקפים אפילפטיים שנמשכו במהלך שנה לאחר הניתוח, עם צורך בהעלאת מינון התרופה לצורך שליטה טובה על הפרכוסים [28].

אומנם אין מתאם (קורלציה) ברור בין רמות טיפוליות לבין יעילות או סבילות, אך יחד עם זאת, לאחר ניתוח בריאטרי קשה לצפות מראש את השפעת הניתוח על הספיגה.

המלצות לניטור: בכפיון מומלץ לנטר רמות תרופה בשפל בסרום טרום הניתוח, בתדירות שבועית בחודש הראשון לאחר הניתוח ולאחר מכן, פעם בחודש במשך שלושה חודשים. בהמשך, יש לנטר את המטופל באופן תקופתי או כנדרש קלינית. יש להגביר את תדירות ניטור במטופלים עם פרכוסים, חשד לרעילות או חוסר היענות. כמו כן, יש לעקוב בבסיס ובאופן תקופתי אחר ספירת דם, תפקודי כבד במטופלים עם חולשה, חום, זיהומים חוזרים או הפרעות במערכת הקרישה. בנוסף, מומלץ לעקוב אחר סימנים וסימפטומים של דיכוי מערכת העצבים המרכזית (הפרעות בשיווי משקל, חולשה, עייפות, סחרחורת), מחשבות אובדניות ושינויים בהתנהגות, תגובות היפרסנסיטיביות או פריחה וכן, איזון ושליטה על הפרכוסים.

קלזופין (Clopazine): הוא טיפול יעיל למטופלים עם סכיזופרניה או הפרעה סכיזואפקטיבית עמידה לטיפול, עם טווח טיפולי של 35.0-60.0 מ"ג/ל. בדיווח על מטופל עם סכיזופרניה מאוזנת לאורך שנים, אשר טופל בתרופות אנטי-פסיכוטיות, כולל קלזופין, חודש לאחר ניתוח RYGB, החלו הזיות ופרנויה שהובילה להפסקת הטיפול התרופתי ולאשפוז פסיכיאטרי [29]. מחקרי התמוססות *In vitro* של טבליות, בסביבה המחקר תנאים לאחר ניתוח RYGB, הדגימה ירידה בהתמוססות קלזופין, מה שעלול לפגוע בספיגת התרופה [30].

המלצות לניטור: יש לנטר רמות תרופה בשפל בנסיוב טרום הניתוח, כל שבוע-שבועיים במהלך 1-3 חודשים לאחר הניתוח, ובהמשך ניתן לרווח עם התייצבות רמות ותגובה טיפולית מספקת. יש להגביר תדירות ניטור בכל חשד ליציאה מאיזון ומצבים העלולים להשפיע על פינוי התרופה. כמו כן, יש לעקוב בבסיס ובאופן צמוד

ביבליוגרפיה

1. *Elrazek AE, Elbanna AE, Bilasy SE.* Medical management of patients after bariatric surgery: principles and guidelines. *World J Gastrointest Surg.* 2014;6(11):220-8.
2. *Waters K, Cose G, Hurme C, & al.* Impact of weight loss surgery on valproic acid levels :a case report. *Ment Health Clin.* 2025;15(1):25-9.
3. *Brown CS, Rabinstein AA, Nystrom EM, & al.* Antiseizure medication use in gastric bypass patients and other post-surgical malabsorptive states. *Epilepsy Behav Rep.* 2021;16:100439.
4. *Yska JP, van der Linde S, Tapper VV, & al.* Influence of bariatric surgery on the use and pharmacokinetics of some major drug classes. *Obes Surg.* 2013;23(6):819-25.
5. *Smith A, Henriksen B, Cohen A.* Pharmacokinetic considerations in roux-en-y gastric bypass patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2011;68(23):2241-7.
6. *Dahan AE, Dahan A, Shimoni O, & al.* Impact of clinical pharmacist consultations on rate of complications, re-hospitalizations and mortality in patients undergoing bariatric surgery. *Harefuah.* 2024;163(3):140-4.
7. *Porat D, Dahan A.* Pharmacokinetics after bariatric surgery: adverse effects and drug safety issues in bariatric patients. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2025;18(3):101-8.
8. *Bland CM, Quidley AM, Love BL, & al.* Long-term pharmacotherapy considerations in the bariatric surgery patient. *Am J Health Syst Pharm.* 2016;73(16):1230-42.
9. *Porat D, Dahan A.* Medication management after bariatric surgery: providing optimal patient care. *J Clin Med.* 2020;9(5).
10. *Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, & al.* Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. *Pharmacopsychiatry.* 2018;51(1-02):e1.
11. *Busetto L, Dicker D, Azran C, & al.* Obesity management task force of the european association for the study of obesity released "practical recommendations for the post-bariatric surgery medical management". *Obes Surg.* 2018;28(7):2117-21.
12. *Musfeldt D, Levinson A, Nykiel J, & al.* Lithium toxicity after roux-en-y bariatric surgery. *BMJ Case Rep.* 2016;2016.
13. *Tripp AC.* Lithium toxicity after roux-en-y gastric bypass surgery. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31(2):261-2.
14. *Jamison SC, Aheron K.* Lithium toxicity following bariatric surgery. *SAGE Open Med Case Rep.* 2020;8:2050313X20953000.
15. *Dahan A, Porat D, Azran C, & al.* Lithium toxicity with severe bradycardia post sleeve gastrectomy: a case report and review of the literature. *Obes Surg.* 2019;29(2):735-8.
16. *Alam A, Raouf S, Recio FO.* Lithium toxicity following vertical sleeve gastrectomy: a case report. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2016;14(3):318-20.
17. *Lin YH, Liu SW, Wu HL, & al.* Lithium toxicity with prolonged neurologic sequelae following sleeve gastrectomy: a case report and review of literature. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(28):e21122.
18. *Bingham KS, Thoma J, Hawa R, & al.* Perioperative lithium use in bariatric surgery: a case series and literature review. *Psychosomatics.* 2016;57(6):638-44.
19. *Koutsavlis I, Lasebai M.* Dose-dependent carbamazepine-induced agranulocytosis following bariatric surgery (sleeve gastrectomy) :a possible mechanism. *Bariatric Surgical Practice and Patient Care.* 2015;10(3):130-4.
20. *Triplett JD, Simpson HD, Clemmons RS, & al.* The effect of weight reduction surgery on the efficacy and tolerability of epilepsy pharmacotherapy. *Epilepsy Behav.* 2021.124:108307;
21. *Porat D, Margolin N, Lavon O, & al.* Carbamazepine therapy after bariatric surgery: eight sleeve gastrectomy cases and review of the literature. *Obes Surg.* 2022;32(10):3481-6.
22. *Tolou-Ghamari Z, Zare M, Habibabadi JM, & al.* A quick review of carbamazepine pharmacokinetics in epilepsy from 1953 to 2012. *J Res Med Sci.* 2013;18(Suppl 1):S81-5.
23. *Porat D, Azran C, Muallem Y, & al.* Lamotrigine therapy in patients after bariatric surgery: potentially hampered solubility and dissolution. *Int J Pharm.* 2022;612:121298.
24. *Wallerstedt SM, Nysten K, Axelsson MAB.* Serum concentrations of antidepressants, antipsychotics, and antiepileptics over the bariatric surgery procedure. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77(12):1875-85.
25. *Azran C, Kais H, Porat D & al.* Varying lamotrigine concentrations in patients following one anastomosis gastric bypass surgery: a case series. *J Pharm Pract.* 2025;8971900251345898.
26. *Kennedy MC, Wade DN.* Phenytoin absorption in patients with ileojejunum bypass. *Br J Clin Pharmacol.* 1979;7(5):515-8.
27. *Pournaras DJ, Footitt D, Mahon D, & al.* Reduced phenytoin levels in an epileptic patient following roux-en-y gastric bypass for obesity. *Obes Surg.* 2011;21(5):684-5.
28. *Margolin N, Porat D, Dahan A, & al.* Influence of bariatric surgery on levetiracetam clinical effectiveness: case series. *Obes Surg.* 2022;32(8):2795-6.
29. *Mahgoub Y, Jacob T.* Schizoaffective exacerbation in a roux-en-y gastric bypass patient maintained on clozapine. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2019;21(6).
30. *Seaman JS, Bowers SP, Dixon P, & al.* Dissolution of common psychiatric medications in a roux-en-y gastric bypass model. *Psychosomatics.* 2005;46(3):250-3.