



GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY  
KATEDRA I KLINIKA GASTROENTEROLOGII I  
HEPATOLOGII

**Rozprawa doktorska**

Magdalena Siepsiak-Połom

FARMAKOKINETYKA ANALGETYKÓW  
STOSOWANYCH U CHORYCH NA PRZEWLEKŁE  
ZAPALENIE TRZUSTKI

Promotor: dr hab. n. med. Krystian Adrych, prof. nadzw.

GDAŃSK 2019



Serdecznie dziękuję mojemu Promotorowi Panu dr hab. n. med. Krystianowi Adrychowi, prof. nadzw. oraz Pani dr hab. n. farm. Edycie Szalek za zaangażowanie, pomoc, wsparcie i za rady jakich udzielili mi w trakcie powstawania pracy doktorskiej.

Niniejszą pracę dedykuję rodzicom oraz mężowi.



## SPIS TREŚCI

1.	Streszczenie w języku polskim.....	7
1.1	Wykaz stosowanych skrótów .....	7
1.2	Przewlekłe zapalenie trzustki – etiologia i obraz kliniczny .....	9
1.3	Patomechanizm bólu w przewlekłym zapaleniu trzustki .....	10
1.4	Leczenie bólu w przewlekłym zapaleniu trzustki .....	11
1.4.1	Paracetamol – farmakokinetyka .....	12
1.4.2	Ketoprofen – farmakokinetyka .....	12
1.4.3	Tramadol – farmakokinetyka .....	13
1.4.4	Wpływ przewlekłego zapalenia trzustki na farmakokinetykę doustnie przyjmowanych leków.....	14
2.	Wykaz publikacji będących przedmiotem rozprawy doktorskiej .....	14
3.	Charakterystyka problemu naukowego .....	16
4.	Streszczenie artykułów będących przedmiotem rozprawy .....	17
4.1	Leczenie zachowawcze, ednoskopowe i chirurgiczne chorych na przewlekłe zapalenie trzustki. Farm. Współ. 2014; 7: 169-174 [publication 1].....	17
4.2	Pharmacokinetics of paracetamol in patients with chronic pancreatitis. Pharmacol Rep. 2016; 68: 733-736 [publication 2] .....	19
4.3	Ketoprofen and tramadol pharmacokinetics in patients with chronic pancreatitis. Eur Rev Med. Pharmacol Sci 2019; 23: 4044-4051 [publication 3].....	22
5.	Podsumowanie.....	24
6.	Wnioski.....	25
7.	Bibliografia.....	26
8.	Pełna treść publikacji będących przedmiotem rozprawy .....	35
9.	Streszczenie w języku angielskim.....	53



# 1. Streszczenie

## 1.1 Wykaz stosowanych skrótów

$AUC_{0-\infty}$  – ang. *area under the plasma concentration - time curve from time zero to infinity*; pole powierzchni pod krzywą zależności stężenie - czas od zera do nieskończoności

$AUC_{0-t}$  – ang. *area under the plasma concentration - time curve from zero to the time of last measurable concentration*; pole powierzchni pod krzywą zależności stężenie - czas od zera do ostatniego mierzalnego stężenia

$AUMC_{0-\infty}$  – ang. *area under the first moment curve from time zero to infinity*; pole powierzchni pod pierwszym momentem krzywej zależności stężenie - czas od zera do nieskończoności

$AUMC_{0-t}$  – ang. *area under the first moment curve from zero to the time of last measurable concentration*; pole powierzchni pod pierwszym momentem krzywej zależności stężenie - czas od zera do ostatniego mierzalnego stężenia

BMI – ang. *Body Mass Index*; indeks masy ciała

Cl – ang. *clearance*; klirens

$C_{max}$  – ang. *maximum observed plasma concentration*; stężenie maksymalne

EEG – elektroencefalografia

EMA – ang. *European Medicines Agency*; Europejska Agencja Leków

EUS – endoskopowa ultrasonografia

HPLC-FLD – ang. *high-pressure liquid chromatography with fluorescence detection*; wysokosprawna chromatografia cieczowa z detekcją fluorescencyjną

HPLC-UV – ang. *high-pressure liquid chromatography with ultraviolet detection*; wysokosprawna chromatografia cieczowa z detekcją ultrafioletową

$k_{ab}$  – ang. *absorption rate constant*; stała szybkości absorpcji

M1 – O-demetylotramadol

MR – rezonans magnetyczny

MRCP – cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego

MRT – ang. *mean residence time*; średni czas przebywania leku w organizmie

NAPQI – N-acetylopbenzochinoinmina

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne  
PK – ang. *pharmacokinetics*; farmakokinetyka  
PZT – przewlekłe zapalenie trzustki  
 $t_{1/2\text{kel}}$  – ang. *half-life in elimination phase*; biologiczny okres półtrwania w fazie eliminacji  
 $t_{\text{max}}$  – ang. *time to first occurrence of  $C_{\text{max}}$* ; czas wystąpienia  $C_{\text{max}}$   
TK – tomografia komputerowa  
TRM – tramadol  
UEG – ang. *United European Gastroenterology*; Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii  
UGT – UDP-glukuronylotransferaza  
USG – ultrasonografia  
 $V_d$  – ang. *volume of distribution*; objętość dystrybucji  
WHO – ang. *World Health Organization*; Światowa Organizacja Zdrowia



## 1.2 Przewlekłe zapalenie trzustki - etiologia i obraz kliniczny

Przewlekłe zapalenie trzustki (PZT) to choroba o charakterze postępującym, w sposób nieodwracalny prowadząca do zniszczenia prawidłowego gruczołu oraz zastąpienia go tkanką łączną włóknistą. W efekcie dochodzi do zaburzeń czynności zewnątrzwydzielniczej i wewnątrzwydzielniczej trzustki [1]. Oszacowanie częstości z jaką występuje PZT jest trudne. Zapadalność na tą chorobę wciąż wzrasta, co należy wiązać ze zwiększeniem konsumpcji alkoholu, jak również z większymi możliwościami diagnostycznymi [2]. Roczna zapadalność na PZT na całym świecie wynosi 2-14 na 100 tys. mieszkańców, aczkolwiek obserwuje się zróżnicowanie w zależności od kraju [3]. W Polsce zapadalność na PZT oszacowano na 5-10 osób/100 000 mieszkańców/rok [4]. Niewątpliwie PZT stanowi istotny problem zarówno medyczny, jak i dla systemu opieki zdrowotnej. Rozpoznanie PZT w fazie wstępnej przysparza trudności, natomiast w stadium zaawansowanym charakterystyczny obraz kliniczny oraz typowe odchylenia w badaniach dodatkowych umożliwiają ustalenie właściwej diagnozy [5,6]. W piśmiennictwie znajdujemy pozytywne doniesienia dotyczące roli rezonansu magnetycznego (MR) z cholangiopankreatografią rezonansu magnetycznego (MRCP) oraz dynamicznego MRCP z podaniem sekrecyny w diagnostyce wczesnych zmian w obrębie trzustki [7-9]. Badania te umożliwiają ponadto uwidocznienie wariantów anatomicznych gruczołu trzustkowego [10]. Ultrasonografia (USG) jamy brzusznej jako badanie nieinwazyjne i łatwo dostępne pozwala na rozpoznanie PZT z czułością rzędu 48-96% oraz swoistością rzędu 75-90% [11]. USG uwidacznia poszerzenie przewodu Wirsunga oraz zwapnienia trzustkowe, które są typowe dla PZT, a także umożliwia obrazowanie powikłań choroby [12]. Ograniczeniem badania jest jednak brak możliwości zobrazowania wczesnych zmian w obrębie gruczołu trzustkowego [13]. Spiralna tomografia komputerowa (TK) pozwala na rozpoznanie choroby z czułością wynoszącą 56-95% oraz swoistością 85-100% [14]. Endoskopowa ultrasonografia (EUS) charakteryzuje się najwyższą czułością w rozpoznawaniu PZT. Zgodnie ze stosowaną obecnie klasyfikacją z Rosemont, na podstawie kryteriów dużych i małych można zdiagnozować prawdopodobne lub pewne PZT, jak również rozpoznać zmiany nieokreślone oraz wykluczyć chorobę [15]. Ponadto EUS jest przydatna w różnicowaniu PZT z rakiem trzustki [16-18].

Istnieje wiele czynników etiologicznych wywołujących PZT. Zostały one uszeregowane w 2001 roku według klasyfikacji TIGAR-0 na czynniki toksyczno-

metaboliczne, idiopatyczne, genetyczne, autoimmunologiczne, nawracające i ciężkie zapalenia trzustki oraz zmiany zaporowe [19,20]. Niewątpliwie najczęstszą przyczyną prowadzącą do rozwoju PZT w krajach rozwiniętych jest nadużywanie alkoholu etylowego [21,22]. W najnowszych wytycznych, na podstawie morfologii trzustki, objawów klicznych oraz odpowiedzi na leczenie, wyodrębniono następujące postaci PZT: zaporową, autoimmunologiczną, wapniejącą oraz przydwunastnicze zapalenie trzustki [23].

### **1.3 Patomechanizm bólu w przewlekłym zapaleniu trzustki**

Podstawowym objawem klinicznym PZT są dolegliwości bólowe ze strony jamy brzusznej, obniżające jakość życia chorych [24-26]. Nie istnieje ból patognomiczny dla PZT, a u poszczególnych chorych obserwujemy różnice pod względem czasu występowania dolegliwości (bóle stałe lub przerywane), częstotliwości występowania (częste lub sporadyczne) oraz pod względem nasilenia (silne, średnio ciężkie lub łagodne) [27]. Bóle zlokalizowane są w obrębie nadbrzusza i mogą promieniować do pleców, co związane jest z unerwieniem [28]. Charakter bólu może ulec zmianie u danego chorego. Patomechanizm powstawania bólu w PZT nie został dotąd całkowicie i jednoznacznie wyjaśniony [29]. Obecnie uważa się, że do występowania bólu w przebiegu PZT przyczyniają się następujące czynniki: nadciśnienie w przewodach trzustkowych i/lub miększu trzustki, proces zapalny w miększu trzustki, niedokrwienie, neuropatia trzustkowa z uszkodzeniem zapalnym nerwów, powikłania miejscowe (duże torbiele rzekome trzustki, zwężenie dwunastnicy i dróg żółciowych) oraz zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego [30]. W związku z powyższymi czynnikami ból w PZT ma charakter zarówno nocycyptywny, jak i neuropatyczny. Wzrost ciśnienia w przewodach trzustkowych prowadzi do zmniejszenia trzustkowego przepływu krwi, niedokrwienia oraz zmniejszenia pH w obrębie gruczołu trzustkowego, a także do nadmiernej stymulacji wydzielania soku trzustkowego, co powoduje dolegliwości bólowe [28,31]. Produkcja oraz uwalnianie wolnych rodników w efekcie niedokrwienia nasila uszkodzenie miększu trzustkowego i generuje ból. Dolegliwości bólowe o charakterze nagłym i poposiłkowym w PZT odpowiadają bólowi neuropatycznemu, to znaczy bólowi powstającemu w efekcie choroby lub uszkodzenia włókien aferentnych w obwodowym i/lub ośrodkowym układzie nerwowym [32,33]. W mózgu chorych na PZT stwierdzono zwiększoną aktywność fal teta w EEG (elektroencefalografia) oraz reorganizację korową na stymulację jelitową [33-35]. Neuropatia trzustkowa charakteryzuje się hipertrofią,

zwiększoną liczbą nerwów wewnątrztrzustkowych oraz ich stanem zapalnym [36,37]. W powstawaniu neuropatii znaczenie ma zarówno nieprawidłowe przetwarzanie bólu w ośrodkowym układzie nerwowym, jak i uwrażliwienie obwodowych oraz ośrodkowych receptorów bólowych. Obwodowe drogi czuciowe mogą zostać uwrażliwione poprzez komórki zapalne, immunologiczne, a także substancje produkowane przez uszkodzoną tkankę, takie jak między innymi: czynniki wzrostu, bradykinina, interleukiny, substancja P, tachykininy, prostanoidy czy serotonina [28,32,38]. Bardzo istotne znaczenie mają remodeling neuronalny czyli odchylenia w obrębie składowych neuronalnych jak i glejowych, pamięć bólu oraz plastyczność mózgu i rdzenia kręgowego, prowadzące w efekcie do uwrażliwienia elementów ośrodkowego układu nerwowego [34,39,40].

#### **1.4 Leczenie bólu w przewlekłym zapaleniu trzustki**

Leczenie bólu w PZT opiera się w pierwszej kolejności na przestrzeganiu zaleceń ogólnych, to znaczy przede wszystkim stosowaniu diety trzustkowej [41]. Pod pojęciem diety trzustkowej rozumiemy zrównoważoną dietę o prawidłowej zawartości białek, węglowodanów oraz tłuszczów. Rekomendowane jest przyjmowanie 5-6 posiłków dziennie [42]. Jedynie w przypadku pojawienia się biegunki tłuszczowej należy zredukować ilość tłuszczów w przyjmowanym pokarmie [43]. Niemniej istotne znaczenie w przypadku zaburzeń czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki ma suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E, K) oraz mikroelementów [44]. W przypadku wyniszczenia, gdy żywienie doustne nie przynosi poprawy stanu metabolicznego chorego, należy rozważyć żywienie dojelitowe, a nawet pozajelitowe. Niezbędnym elementem diety trzustkowej jest również abstynencja alkoholowa [45]. Chorzy na PZT nie powinni palić papierosów, gdyż palenie powoduje progresję choroby [46,47]. Przez wiele lat uważano, że doustna suplementacja enzymów trzustkowych, wtórnie zmniejsza naturalną czynność wydzielniczą gruczołu, co miałyby dawać efekt analgetyczny. Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii (UEG - United European Gastroenterology) w wytycznych z 2017 roku, opierając się na wynikach kilku, randomizowanych badań, nie rekomenduje suplementacji enzymów trzustkowych jako formy leczenia przeciwbólowego. Pomimo braku efektu analgetycznego, terapia enzymatyczna może zmniejszać dyskomfort chorych związany ze wzdęciami i nadmiernym oddawaniem gazów [23]. Nie udowodniono również działania przeciwbólowego antyoksydantów [23]. W sytuacji braku zmniejszenia dolegliwości

bólowych pomimo przestrzegania zaleceń ogólnych oraz eliminacji nałogów należy rozpocząć farmakoterapię. Leczenie przeciwbólowe powinno być prowadzone wedle kolejnych szczebli drabiny analgetycznej zgodnie z zaleceniami WHO [48]. W pierwszej kolejności można włączyć acetaminofen (paracetamol), a w wybranych przypadkach klinicznych ketoprofen.

#### **1.4.1 Paracetamol - farmakokinetyka**

Paracetamol jako lek łatwodostępny stosowany jest przede wszystkim do leczenia bólu o małym lub średnim nasileniu, ponadto działa przeciwgorączkowo. Jego właściwości analgetyczne opierają się na blokadzie cyklooksygenazy prostaglandynowej w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) [49]. W ostatnich latach pojawiły się doniesienia dotyczące aktywnego metabolitu paracetamolu AM404 (ang. *N-arachidonoylphenolamine*; N-arachidonoiliofenolamina), który swoje działanie przeciwbólowe osiąga nie tylko poprzez hamowanie produkcji prostaglandyn, ale również poprzez agonizm wobec receptora waniloidowego TRPV1 (ang. *transient receptor potential vanilloid type 1*; receptor waniloidowy z grupy receptorów przejściowego potencjału) [50]. Lek ten podawać można w postaci doustnej, dożylniej lub doodbytnicznej. Jednorazowa dawka terapeutyczna u osoby dorosłej wynosi 325-1000 mg. Paracetamol po podaży doustnej jest całkowicie absorbowany z przewodu pokarmowego [51]. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 0,5-1 godziny od podania leku. W około 20% paracetamol wiąże się z białkami osocza, jego objętość dystrybucji wynosi 0,9-1,8 L/kg. 40-67% dawki leku ulega sprzężeniu w wątrobie z kwasem glukuronowym, 20-46% dawki z kwasem siarkowym. Jedynie 3-4% leku zostaje utlenione przy udziale cytochromu P-450 do toksycznej N-acetylobenzochinoiminy (NAPQI), która następnie ulega unieczynnieniu drogą koniugacji z glutationem. Paracetamol w całości wydalany jest drogą nerkową, a jego biologiczny okres półtrwania wynosi około 2 godzin.

#### **1.4.2 Ketoprofen - farmakokinetyka**

Ketoprofen należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) co oznacza, iż poza efektem przeciwbólowym wykazuje działanie przeciwzapalne oraz przeciwgorączkowe [52]. W Polsce występuje w postaci doustnej, doodbytnicznej, dożylniej, w formie żelu oraz płynu do natryskiwania na skórę. U osób dorosłych nie zaleca się podaży powyżej 200 mg leku na dobę. Podobnie jak paracetamol, ketoprofen jest łatwo wchłaniany z przewodu pokarmowego, a jego  $C_{max}$  w surowicy występuje po

około 1 godzinie i 22 minutach od podaży [52]. W 99% ketoprofen wiąże się z białkami osocza,  $V_d$  wynosi 0,1-0,2 L/kg. Lek metabolizowany jest przy udziale enzymów mikrosomalnych wątroby, następnie wiązany z kwasem glukuronowym i w tej postaci wydalany w większości drogą nerkową, a w około 10% z kałem. Według wytycznych UEG z 2017 roku nie zaleca się obecnie stosowania leków z grupy NLPZ u chorych na PZT z dolegliwościami bólowymi ze względu na ich niekorzystny wpływ na błonę śluzową przewodu pokarmowego [23]. Pomimo powyższych rekomendacji w ściśle wybranej grupie chorych, u których paracetamol nie wykazuje pożądanego efektu, a tramadol lub inne opioidy nie mogą być stosowane z powodu przeciwwskazań lub złej tolerancji, ketoprofen może być opcją terapeutyczną do rozważenia. W przypadku niewystarczającego działania przeciwbólowego paracetamolu i ketoprofenu u chorych na PZT należy włączyć leki z drugiego stopnia drabiny analgetycznej czyli słabe opioidy, do których należy między innymi tramadol [53].

### **1.4.3 Tramadol - farmakokinetyka**

Tramadol spośród innych leków narkotycznych wyróżnia unikalny mechanizm działania oraz korzystny profil objawów niepożądanych [54]. Wykazuje on powinowactwo do receptorów opioidowych MOR, DOR i KOR, przy czym działanie przeciwbólowe osiąga dzięki łączeniu się z receptorami MOR [55]. Dodatkowo hamuje wychwyty zwrotne noradrenaliny oraz nasila uwalnianie serotoniny w synapsach zstępującego układu hamowania bólu na poziomie rdzenia kręgowego. Główny metabolit tramadolu O-demetylotramadol (M1) wykazuje znacznie silniejsze działanie analgetyczne ze względu na większe powinowactwo do receptorów MOR [56]. Tramadol można podawać doustnie, dożylnie, doodbytniczo, domięśniowo, ponadto podskórną oraz sporadycznie nadoponowo. Po podaży doustnej ulega on szybkiemu wchłonięciu z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie w surowicy po około 2 godzinach. Około 20% dawki leku wiąże się z białkami osocza. Tramadol metabolizowany jest głównie przez izoenzym CYP2D6 cytochromu P450. Podobnie jak ketoprofen w 90% wydalny jest z moczem, a w 10% z kałem. Nie ustalono do tej pory jednoznacznie maksymalnej dobowej dawki tramadolu.

W sytuacji braku wystarczającego działania analgetycznego paracetamolu, ketoprofenu oraz tramadolu choremu z PZT zaproponować można eskalację leczenia farmakologicznego w postaci silnych opioidów oraz koanalgetyków, jak również rozważyć należy leczenie interwencyjne: litotrypsję zewnątrzustrojową falą uderzeniową

(ESWL - ang. *extracorporeal shock wave lithotripsy* ), leczenie endoskopowe, a nawet chirurgiczne [57-63].

#### **1.4.4 Wpływ przewlekłego zapalenia trzustki na farmakokinetykę doustnie przyjmowanych leków**

PZT prowadzi do istotnych zmian patofizjologicznych w obrębie przewodu pokarmowego, które będą rzutować na farmakokinetykę doustnie przyjmowanych leków [64]. Do podstawowych czynników mogących wpływać na proces absorpcji leków u pacjentów z PZT należą: zmiany pH i perystaltyki w obrębie przewodu pokarmowego, przerost patologicznej flory bakteryjnej oraz zmniejszenie czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki [65-67]. Większość substancji wchłania się w jelicie cienkim, dlatego zmiany funkcjonalne i anatomiczne w przewodzie pokarmowym u pacjentów z PZT mogą decydować o stopniu i szybkości absorpcji doustnie podawanych leków [68]. Zmiany pH w świetle przewodu pokarmowego wpływają na zdolność leków do przechodzenia przez błony komórkowe, w związku z czym jego obniżenie w obrębie początkowego odcinka jelita cienkiego u chorych na PZT może wpływać na stopień absorpcji doustnie przyjętych leków [65]. Ponadto, w przebiegu egzokrynnej niewydolności gruczołu trzustowego upośledzeniu ulega trawienie przede wszystkim tłuszczów, co może wpływać na absorpcję leków lipofilnych. U chorych na PZT dochodzi również do zaburzeń motorycznych przewodu pokarmowego [66]. Zwolniony pasaż skutkuje późniejszym osiągnięciem stężenia maksymalnego leku w osoczu i tym samym późniejszym początkiem działania [68]. Obecność przewlekłych biegunek może dawać efekt przeciwny. Przerost patologicznej flory bakteryjnej obserwowany u chorych na PZT wpływa na zmiany motoryczne przewodu pokarmowego oraz prowadzi do zmian strukturalnych w obrębie błony śluzowej jelita cienkiego, co bezpośrednio skutkuje zaburzeniami wchłaniania [69,70]. Aktualnie dostępnych jest kilka badań na modelu ludzkim i zwierzęcym oceniających farmakokinetykę leków u chorych na PZT. Olesen wraz ze współautorami w swoim badaniu nie wykazał wpływu PZT na stężenia działającej przeciwbólowo pregabaliny, jednakże uzyskał dużą zmienność międzyosobniczą analizowanych parametrów farmakokinetycznych [71]. Acheson i wsp. zaobserwowali podwyższony klirens teofiliny u chorych na PZT. Nie udało się jednak ustalić, czy zmiana klirensu wynikała z choroby trzustki, czy z indukacji enzymatycznej przez czynniki takie, jak między innymi spożywanie alkoholu czy palenie papierosów [72]. W kolejnym badaniu wykazano zwiększony klirens teofiliny u chorych na tropikalne PZT w porównaniu do zdrowych ochotników [73]. Andersen i wsp. wykazali

zmniejszenie pierwszej fazy metabolizmu antypiryny oraz zmniejszenie wątrobowego przepływu zieleni indocyjaninowej w grupie 8 chorych na PZT. Klirens obu substancji był znacząco niższy w porównaniu do populacji osób zdrowych. Klirens oksazepamu, który posłużył do oceny drugiej fazy metabolizmu, był porównywalny w obu grupach [74]. Podobnie badanie Chalонера nie wykazało istotnych różnic w drugiej fazie metabolizmu pomiędzy chorymi na PZT a zdrowymi ochotnikami [73].

## 2. Wykaz publikacji będących przedmiotem rozprawy doktorskiej

Praca poglądowa:

1. **Siepsiak M**, Adrych K. Leczenie zachowawcze, endoskopowe i chirurgiczne chorych na przewlekłe zapalenie trzustki . Farm. Współ. 2014; 7: 169-174.

IF= 0,0; MNiSW= 4

Prace oryginalne:

2. **Siepsiak M**, Szalek E, Karbownik A, Grabowski T, Mziray M, Adrych K, Grześkowiak E. Pharmacokinetics of paracetamol in patients with chronic pancreatitis. Pharmacol Rep. 2016; 68: 733-736.

IF= 2,587; MNiSW= 25

3. **Siepsiak-Połom M**, Szalek E, Porażka J, Karbownik A, Grabowski T, Mziray M, Adrych K, Grześkowiak E. Ketoprofen and tramadol pharmacokinetics in patients with chronic pancreatitis. Eur Rev Med. Pharmacol Sci 2019; 23: 4044-4051.

IF=2,387; MNiSW=20

Łączna wartość IF= 4,974 ; MNiSW= 49.

W tekście rozprawy doktorskiej dane z prac, które są podstawą rozprawy doktorskiej zaznaczono w nawiasie w następujący sposób np. [publikacja 1].



### **3. Charakterystyka problemu naukowego**

Cele niniejszej rozprawy:

- 1) Wyznaczenie indywidualnych parametrów farmakokinetycznych paracetamolu po podaniu doustnym i dożylnym u chorych na przewlekłe zapalenie trzustki oraz na ich podstawie oszacowanie spodziewanego działania analgetycznego.
- 2) Wyznaczenie indywidualnych parametrów farmakokinetycznych ketoprofenu po podaniu doustnym u chorych na przewlekłe zapalenie trzustki oraz na ich podstawie oszacowanie spodziewanego działania analgetycznego.
- 3) Wyznaczenie indywidualnych parametrów farmakokinetycznych tramadolu po podaniu doustnym u chorych na przewlekłe zapalenie trzustki oraz na ich podstawie oszacowanie spodziewanego działania analgetycznego.

W pracy dokonano analizy farmakokinetyki paracetamolu, tramadolu oraz ketoprofenu w grupie 64 chorych na PZT, którzy w okresie od listopada 2014 do września 2018 roku byli hospitalizowani w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego (UCK) w Gdańsku. Rozprawę doktorską stanowią spójne tematycznie dwie prace oryginalne [publikacje 2-3] oraz jeden artykuł poglądowy [publikacja 1]. Prace oryginalne mają charakter prekursorski i zawierają omówienie wyżej wymienionych celów rozprawy [publikacje 2-3]. W artykule poglądowym przedstawiono, na podstawie aktualnego piśmiennictwa, różne metody leczenia przewlekłego zapalenia trzustki, z uwzględnieniem rekomendowanego leczenia przeciwbólowego [publikacja 1].

### **4. Streszczenie artykułów będących przedmiotem rozprawy**

#### **4.1 Leczenie zachowawcze, endoskopowe i chirurgiczne chorych na przewlekłe zapalenie trzustki . Farm. Współ. 2014; 7: 169-174.**

W wyżej wymienionej pracy poglądowej przedstawiono zagadnienie przewlekłego zapalenia trzustki (PZT) oraz możliwości terapeutyczne jego leczenia. PZT ma charakter postępujący, prowadzący do nieodwracalnego zniszczenia gruczołu. W konsekwencji długotrwałego procesu zapalnego rozwija się niewydolność zewnątrzwydzielnicza, a następnie wewnątrzwydzielnicza trzustki [5,75]. Istnieje kilka postaci PZT, które różnią się od siebie przebiegiem klinicznym oraz ryzykiem rozwoju raka trzustki. Zapadalność na PZT stopniowo zwiększa się, co wynikać może ze wzrostu spożycia alkoholu, ale również z poprawy możliwości diagnostycznych. Rozpoznanie PZT we wczesnych

fazach choroby jest bardzo trudne. Na etapie zaawansowanym wywiad chorobowy, obraz kliniczny oraz odchylenia w badaniach dodatkowych ułatwiają postawienie właściwej diagnozy [76]. Najczęstszym objawem zgłaszanym przez chorych na PZT są uporczywe dolegliwości bólowe ze strony jamy brzusznej, zatem leczenie koncentruje się w wysokim stopniu na terapii analgetycznej [25,77]. W pracy pt. „Leczenie zachowawcze, endoskopowe i chirurgiczne chorych na przewlekłe zapalenie trzustki” [publikacja 1], na podstawie aktualnego piśmiennictwa, przedstawiono różne opcje terapeutyczne leczenia PZT. Główną składową terapii jest postępowanie zachowawcze obejmujące zakaz spożywania alkoholu, palenia papierosów oraz przestrzeganie diety trzustkowej. Odpowiednia wartość kaloryczna oraz skład przyjmowanych pokarmów pozwalają zapobiec niedożywieniu. Nie mniej istotne wydaje się być spożywanie częstszych, ale mniejszych posiłków. Chorzy na PZT ze znacznie upośledzoną czynnością egzokrynną trzustki mogą mieć niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz mikroelementów, w związku z czym należy pamiętać o ewentualnej suplementacji brakujących składników. Celem uniknięcia osteoporozy i zapobieżenia jej powikłaniom, należy uzupełniać niedobory witaminy D. W sytuacji wyniszczenia chorego, gdy dieta doustna nie jest wystarczająca, do rozważenia pozostaje zastosowanie żywienia dojelitowego lub pozajelitowego. U chorych na PZT w stadium zaawansowanym pojawiają się zaburzenia gospodarki węglowodanowej, w związku z czym należy dążyć do normalizacji wartości glikemii. Leczenie nieprawidłowych wartości glikemii u części chorych opiera się wyłącznie na stosowaniu diety cukrzycowej. Pozostali chorzy mogą wymagać włączenia insuliny, przy czym bardzo istotne jest, aby pamiętać o wysokim ryzyku hipoglikemii występującym w tej grupie pacjentów. W przypadku, gdy leczenie zachowawcze okazuje się być niewystarczające, a chory zgłasza dolegliwości bólowe ze strony jamy brzusznej należy stosować leki przeciwbólowe zgodnie z drabiną analgetyczną według zaleceń WHO. Farmakoterapię można rozpocząć od paracetamolu lub NLPZ. W przypadku braku wystarczającego efektu warto zastosować słabe opioidy, spośród których tramadol charakteryzuje się unikalnym działaniem. W razie potrzeby należy zastosować silne opioidy. Do dyspozycji pozostają ponadto leki adjuwantowe, czyli leki pierwotnie stosowane z innych wskazań niż działanie przeciwbólowe, takie jak inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciepadaczkowe oraz tramadol ze względu na pozaopiodowe działanie. W sytuacji nieskuteczności takiego postępowania, w przypadkach zaawansowanych lub przy powikłaniach PZT konieczne mogą być interwencje endoskopowe lub chirurgiczne [58].

Leczenie interwencyjne ma za zadanie przede wszystkim przywrócić prawidłowy odpływ soku trzustkowego z przewodu trzustkowego głównego. Głównymi wskazaniami do leczenia endoskopowego są kamica przewodu trzustkowego, zwężenie przewodu trzustkowego, zwężenie przewodu żółciowego głównego oraz obecność torbieli rzekomych trzustki. Zabiegi chirurgiczne ( resekcyjne, drenażowe oraz odnerwiające) wykonuje się natomiast u chorych na PZT z zapalnym powiększeniem głowy trzustki, w przypadku utrzymujących się dolegliwości bólowych po wyczerpaniu innych możliwości leczenia oraz przy podejrzeniu raka trzustki [78-80].

#### **4.2 Pharmacokinetics of paracetamol in patients with chronic pancreatitis.**

Pharmacol Rep. 2016; 68: 733-736.

Paracetamol jest jednym z najpowszechniejszych i najłatwiej dostępnych analgetyków. Lek ten należy do pierwszego stopnia drabiny analgetycznej według WHO, co oznacza, iż stosuje się go przede wszystkim do uśmierzania bólu o małym lub średnim nasileniu. Zmiany w przewodzie pokarmowym (zarówno o charakterze anatomicznym jak i funkcjonalnym) u chorych na PZT mogą wpływać na farmakokinetykę leków podawanych tym chorym w formie doustnej [81]. Ponadto należy pamiętać, iż chorzy na PZT często zgłaszają w wywiadzie nadużywanie alkoholu oraz palenie tytoniu, co może istotnie wpływać także na proces eliminacji substancji leczniczych, niezależnie od drogi podania. W pracy „Pharmacokinetics of paracetamol in patients with chronic pancreatitis” [publikacja 2] oceniono parametry farmakokinetyczne (PK) paracetamolu po podaniu doustnym i dożylnym w grupie 34 chorych na PZT hospitalizowanych w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku w okresie listopad 2014-lipiec 2015 roku. Badanie zostało przeprowadzone po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym pod numerem: NKBBN/488/2014.

Chorych przydzielono do dwóch grup:

I - 17 pacjentów, którzy jednorazowo otrzymali 1000 mg paracetamolu (Paracetamol® Kabi 10mg/ml) w 15 minutowej infuzji dożylnej;

II -17 pacjentów, którzy jednorazowo otrzymali 1000 mg (2 x 500 mg) paracetamolu doustnie (Paracetamol® Polfa Łódź).

Średnie wartości parametrów antropometrycznych pacjentów w grupie I i II są następujące (S ± SD): wiek  $46 \pm 14$  i  $48 \pm 10$  lat; BMI  $22,03 \pm 2,62$  i  $22,50 \pm 2,92$  kg/m<sup>2</sup>. U 8 chorych biorących udział w badaniu wartości aminotransferazy alaninowej (ALAT)

przekraczały wartości referencyjne; 13 chorych miało podwyższone poziomy aminotransferazy asparaginowej (ASPAT). Wyliczony klirens kreatyniny ( $Cl_{CR}$ ) był obniżony u 3 pacjentów ( $<80\text{ml/min}$ ), natomiast u 17 chorych przekraczał górną granicę wartości referencyjnych. Ponadto w badanej grupie zaobserwowano podwyższone wartości amylazy u 8 chorych oraz lipazy u 19 chorych. U wszystkich chorych biorących udział w badaniu wykluczono ciężką niewydolność wątroby, nerek, serca, ostre zapalenie trzustki oraz obecność etanolu we krwi.

Próbki krwi do analizy stężeń pobierano od pacjentów do 8 godzin od podania leku, zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym.

Stężenia paracetamolu oraz jego metabolitu (glukuronidu) w osoczu zostały oznaczone z wykorzystaniem zwalidowanej metody HPLC-UV (kolumna HypersilODS<sup>®</sup> C18, 5  $\mu\text{m}$ , 150 x 4,6 mm ;  $\lambda$  261 nm; faza ruchoma:  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  0,05 M– acetonitryl 93:7, v/v pH=2,2) w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Wyniki walidacji, wykonanej zgodnie z aktualnymi wytycznymi EMA [82], potwierdziły, iż wykorzystana metoda jest liniowa, precyzyjna i dokładna. Następnie opierając się na farmakokinetyce bezmodelowej, obliczono parametry PK analgetyku oraz jego glukuronidu (WinNonlin<sup>®</sup> v. 6.3).

Najważniejsze parametry PK paracetamolu w grupie I i II wynosiły odpowiednio:  $C_{\text{max}}$ :  $19,00 \pm 4,50$  oraz  $9,26 \pm 3,35$   $\mu\text{g/mL}$ ;  $AUC_{0-t}$ :  $42,37 \pm 13,92$  oraz  $36,68 \pm 11,70$   $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ,  $V_d$ :  $55,18 \pm 14,10$  oraz  $100,43 \pm 30,59$  L;  $Cl$ :  $26,32 \pm 9,27$  oraz  $29,53 \pm 7,96$  L/h;  $t_{1/2\text{kel}}$ :  $2,04 \pm 0,55$  oraz  $2,51 \pm 1,11$  h;  $MRT$ :  $2,83 \pm 0,62$  oraz  $4,81 \pm 1,93$  h;  $AUMC_{0-t}$ :  $94,61 \pm 39,20$  oraz  $126,57 \pm 48,69$   $\mu\text{g} \cdot \text{h}^2/\text{mL}$ . Natomiast najważniejsze parametry PK glukuronidu paracetamolu w grupie I i II wynosiły odpowiednio:  $C_{\text{max}}$ :  $16,56 \pm 5,24$  oraz  $14,49 \pm 3,19$   $\mu\text{g/mL}$ ;  $AUC_{0-t}$ :  $87,83 \pm 26,11$  oraz  $70,29 \pm 21,04$   $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ . Ponadto wyznaczono stosunek  $AUC_{0-t}$  glukuronidu paracetamolu do  $AUC_{0-t}$  paracetamolu, który pośrednio wskazuje na stopień glukuronidacji leku i wynosił on w grupie I -  $2,38 \pm 1,31$  oraz w grupie II -  $1,99 \pm 0,76$ .

Duże wartości współczynników zmienności (CV%) dla obliczonych parametrów PK dla paracetamolu i jego glukuronidu świadczą o dużej zmienności międzyosobniczej.

Średnie stężenie maksymalne paracetamolu u analizowanych chorych na PZT po podaniu doustnym wynosiło zaledwie  $9,26 \pm 3,35$   $\mu\text{g/ml}$ , natomiast u zdrowych ochotników w badaniu Shinoda i wsp.:  $17,7 \pm 3,3$   $\mu\text{g/mL}$  [83], a w badaniu Crome i wsp.:  $23,9 \pm 9,2$   $\mu\text{g/mL}$  [84]. Także wartość  $AUC_{0-t}$  była mniejsza u badanych pacjentów ( $36,68 \pm 11,70$   $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ) w porównaniu do osób zdrowych ( $77,8 \pm 13,7$   $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  [83]).

Stężenie maksymalne paracetamolu po podaniu doustnym jest osiągnięte zwykle już po 30-60 min, natomiast u chorych na PZT średnia wartość  $t_{max}$  wynosiła dopiero  $2,16 \pm 1,20$  h, co może wynikać z zaburzonej motoryki przewodu pokarmowego.

Ponadto, na podstawie wartości stosunku  $AUC_{0-t}$  glukuronidu paracetamolu /  $AUC_{0-t}$  paracetamolu po podaniu dożylnym i doustnym w badanej grupie chorych ( $2,38 \pm 1,31$  oraz  $1,99 \pm 0,76$ ) wykazano zwiększoną glukuronidację analgetyku [85]. U osób zdrowych wartość tego współczynnika wynosi od 0,8 do 1,1 [83,85]. Większość przyjętej dawki paracetamolu jest metabolizowana przy udziale UDP-glukurylotransferazy (UGT), która jest enzymem II fazy biotransformacji, prowadzącej do detoksyfikacji i wydalania ksenobiotyków. Aktywność UGT może się jednak zmieniać pod wpływem przyjmowanych leków czy używek. U 76,5% chorych, biorących udział w badaniu, rozpoznano PZT o tle alkoholowym. Ponadto 79,4% badanych przyznało się do czynnego palenia papierosów. Finley i wsp. w swoim badaniu wykazali indukcję UGT w przypadku przewlekłego spożywania alkoholu, co mogłoby tłumaczyć zwiększoną glukuronidację u analizowanych chorych na PZT [86]. Według danych z piśmiennictwa również palenie papierosów pobudza aktywność UGT [87]. Co więcej, zarówno alkohol, jak i papierosy wpływają na metabolizm paracetamolu poprzez indukcję CYP2E1 [88]. Potwierdzeniem tego kierunku przemian jest zwiększony klirens paracetamolu u analizowanych chorych po podaniu doustnym ( $29,53 \pm 7,96$  L/h), jak i dożylnym ( $26,32 \pm 9,27$  L/h) w porównaniu do osób zdrowych (13,2 L/h) [83]. Podobne konkluzje wysunął Acheson i wsp. w badaniu farmakokinetyki teofiliny u chorych na PZT [72].

Ograniczeniem przedstawionego badania był brak oznaczeń pozostałych metabolitów paracetamolu oraz brak oceny efektu analgetycznego. Zostały podjęte próby wykonania pomiarów stężeń siarczanu paracetamolu i NAPQI, jednak nie uzyskano satysfakcjonujących wyników walidacji wykorzystanej metody analitycznej, dlatego ostatecznie analizie poddano tylko stężenia substancji macierzystej i glukuronidu. Wykazanie nasilonej glukuronidacji u analizowanych chorych nabiera szczególnego znaczenia w aspekcie leków, których glukuronidy wykazują aktywność farmakologiczną i są odpowiedzialne za działania niepożądane. Przykładami takich leków są morfina czy tamoksyfen [89]. Antonilli wraz ze współautorami zaobserwował zwiększoną syntezę morfino-3-glukuronianu (M3G) w grupie szczurów poddanych działaniu etanolu [90]. M3G wykazuje działanie antagonistyczne do związku macierzystego, co skutkować może hiperalgezią.

W przypadku chorych na PZT o etiologii alkoholowej nasilenie drugiego etapu metabolizmu paracetamolu w postaci intensywniejszej glukuronidacji skutkuje zwiększeniem produkcji nieaktywnego metabolitu, a zmniejszeniem stężenia formy aktywnej leku. Podsumowując, terapia analgetyczna oparta tylko na paracetamolu u chorych na PZT, może skutkować niewystarczającym uśmierzaniem bólu. Mimo, że praca [publikacja 2] została przeprowadzona na małej grupie pacjentów, warto zwrócić uwagę na bezpieczeństwo farmakoterapii z użyciem leków, które podlegają przemianom metabolicznym na drodze glukuronidacji do aktywnych pochodnych. Brak oceny efektu farmakodynamicznego paracetamolu w trakcie próbkowania wynikał z konieczności dodatkowego leczenia przeciwbólowego tych pacjentów.

#### **4.3 Ketoprofen and tramadol pharmacokinetics in patients with chronic pancreatitis.** Eur Rev Med. Pharmacol Sci 2019; 23: 4044-4051.

W pracy „Ketoprofen and tramadol pharmacokinetics in patients with chronic pancreatitis” [publikacja 3] dokonano oceny parametrów farmakokinetycznych ketoprofenu oraz tramadolu po podaniu doustnym w grupie 36 chorych cierpiących na PZT, hospitalizowanych w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku w okresie luty 2016-wrzesień 2018 roku. Badanie zostało przeprowadzone po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym pod numerami: NKBBN/221/2015 oraz NKBBN/552/2015-2016.

Chorych przydzielono do dwóch grup:

I – 18 chorych, którzy jednorazowo otrzymali 100 mg (2x50 mg) ketoprofenu doustnie (Ketonal® Sandoz GmbH);

II – 18 chorych, którzy jednorazowo otrzymali 100 mg (2x50 mg) tramadolu doustnie (Tramal® Stada).

Średnie wartości parametrów antropometrycznych pacjentów w grupie I i II są następujące (S ± SD): wiek 49 ± 13 i 47 ± 10 lat; BMI 22,94 ± 6,17 i 24,61 ± 4,51 kg/m<sup>2</sup>. U 9 pacjentów (25%) wartości ALAT przekroczyły rekomendowane stężenia (< 55 U/L); u 10 chorych (27,8%) wartości ASPAT były powyżej normy (5-34 U/L). 2 chorych (5,6%) miało obniżone wartości wyliczonego CL<sub>CR</sub>, natomiast 4 chorych (11,1%) podwyższone. Wartości amylazy przekraczały górną granicę normy (20-160 U/L) u 14 pacjentów (38,9%). Podwyższony poziom lipazy (8-78 U/L) stwierdzono u 21 chorych

(58,3%). Żaden z chorych biorących udział w badaniu nie spełniał kryteriów rozpoznania ostrego zapalenia trzustki, ciężkiej niewydolności serca, nerek ani wątroby. Ponadto u żadnej z badanych osób nie wykryto etanolu we krwi.

Próbki krwi do analizy stężeń ketoprofenu pobierano do 8 godzin od podania leku. Próbki krwi do analizy stężeń tramadolu (TRM) oraz jego aktywnego metabolitu O-demetylotramadolu (M1) pobierano do 12 godzin od podania leku.

Stężenia analitów w osoczu zostały oznaczone przy pomocy wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detekcją ultrafioletową (HPLC-UV) w przypadku ketoprofenu (kolumna Symmetry<sup>®</sup>C18, 3,5  $\mu$ m, 50 x 4,6 mm; wzorzec wewnętrzny: fenoprofen; faza ruchoma: 0,01 M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> acetonitryl (60:40, v/v), pH 3,5 ) [91] oraz detekcją fluorescencyjną (HPLC-FLD) w przypadku TRM i M1 (kolumna YMC-ODS<sup>®</sup>, 5  $\mu$ m, 250 x 4,6 mm;  $\lambda_{\text{ex}}=275\text{nm}/\lambda_{\text{em}}=300\text{nm}$ ; wzorzec wewnętrzny: wenlafaksyna; faza ruchoma: 0,1 Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>:ACN 7:3, v/v, pH=3,3) [92]. Oznaczenia wykonano w laboratorium Katedry i Zakładu Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Wyniki walidacji obu metod potwierdziły, iż wykorzystane do oznaczeń metody są liniowe, precyzyjne i dokładne. Następnie wykonano analizę parametrów PK przy pomocy metody niekompartmentowej (WinNonlin<sup>®</sup> 8.1).

Najważniejsze parametry PK dla ketoprofenu prezentowały się następująco:  $C_{\text{max}}$  3,41  $\pm$  2,32 mg/L;  $t_{\text{max}}$  1,94  $\pm$  1,25 h;  $AUC_{0-\infty}$  10,45  $\pm$  5,57 mg·h/L;  $AUC_{0-t}$  9,50  $\pm$  5,37 mg·h/L;  $V_d/\text{kg}$  0,71  $\pm$  0,58 L/kg;  $V_d$  53,58  $\pm$  54,26 L;  $Cl/\text{kg}$  0,199  $\pm$  0,165 L/kg·h;  $Cl$  14,64  $\pm$  13,02 L/h;  $MRT_{0-t}$  2,91  $\pm$  0,87 h oraz  $AUMC_{0-t}$  27,7  $\pm$  15,4 mg·h<sup>2</sup>/L.

Główne parametry PK dla TRM oraz M1 wynosiły odpowiednio:  $C_{\text{max}}$  226,4  $\pm$  80,5 oraz 55,6  $\pm$  23,0 ng/mL;  $t_{\text{max}}$  1,78  $\pm$  0,73 oraz 2,67  $\pm$  1,19 h;  $AUC_{0-\infty}$  1903,3  $\pm$  874,8 oraz 790,4  $\pm$  512,4  $\mu$ g·h/L;  $AUC_{0-t}$  1452,7  $\pm$  565,8 oraz 454,6  $\pm$  200,2  $\mu$ g·h/L;  $MRT_{0-t}$  4,89  $\pm$  0,42 oraz 5,44  $\pm$  0,46 h;  $AUMC_{0-t}$  7175,4  $\pm$  3025,3 oraz 2517,9  $\pm$  1229,0  $\mu$ g·h<sup>2</sup>/L. Ponadto wyznaczono stosunki  $AUC_{0-t}$  M1 do  $AUC_{0-t}$  TRM oraz  $C_{\text{max}}$  M1 do  $C_{\text{max}}$  TRM, które pośrednio wskazują na stopień utleniania leku przy udziale izoenzymu CYP2D6 i wynosiły one odpowiednio: 0,31  $\pm$  0,35 oraz 0,25  $\pm$  0,29. Po analizie przyjmowanych przez pacjentów równocześnie leków – wykluczono ich indukcyjny lub hamujący wpływ na CYP2D6.

Duże wartości współczynników zmienności (CV%) dla obliczonych parametrów PK dla obu leków świadczą o dużej zmienności międzyosobniczej.

Powyższa praca [publikacja 3] wykazała zmniejszoną absorpcję ketoprofenu po podaży doustnej u chorych cierpiących na PZT w porównaniu do populacji osób zdrowych [93].  $AUC_{0-\infty}$  w badanej grupie chorych na PZT po podaniu ketoprofenu ( $10,45 \pm 5,57$  mg·h/L) było niższe w porównaniu do grupy osób zdrowych z badania Ishizakiego i wsp. ( $21,91 \pm 1,57$  mg·h/L), co wtórnie skutkowało może słabszym działaniem przeciwbólowym [93]. Ponadto zaobserwowano niższe  $C_{max}$  ketoprofenu u chorych na PZT ( $3,41 \pm 2,32$  mg/L) niż u zdrowych ochotników ( $10,5$  mg/L) [91]. Znacząco większa  $V_d$  ketoprofenu u chorych na PZT w porównaniu do zdrowych ochotników z badania Ishizakiego i wsp. ( $0,71 \pm 0,58$  vs.  $0,100 \pm 0,007$  L/kg) wynikać może z hipoalbuminemii, która może pojawić się u osób nadużywających alkohol [93]. Ponieważ ketoprofen jest racematem, w kontynuacji badania warto rozważyć ocenę farmakokinetyki obu enancjomerów, a szczególnie aktywnego S (+) enancjomeru [94].

Stężenie maksymalne tramadolu u większości badanych chorych na PZT znajdowało się w zakresie terapeutycznym, które warunkuje działanie analgetyczne ( $100-300$  ng/mL) [95], ponadto stosunek M1/TRM dla  $C_{max}$  ( $0,25 \pm 0,29$ ) oraz  $AUC_{0-t}$  ( $0,31 \pm 0,35$ ) był porównywalny do innych populacji ( $M1/TRM AUC_{0-t} = 0,27$ ) [96]. Wartość  $V_d$  tramadolu w badanej grupie chorych była wyższa w porównaniu do populacji zdrowych kobiet, jak i mężczyzn, co może wynikać z często współistniejącej u chorych na PZT hipoalbuminemii [97]. Podsumowując, ze względu na brak zmian w metabolizmie TRM do aktywnego metabolitu M1 oraz zachowanie stężeń terapeutycznych we krwi u analizowanych pacjentów, tramadol w postaci doustnej wydaje się być analgetykiem niewymagającym modyfikacji dawkowania u chorych na PZT.

Ograniczeniem niniejszej pracy jest brak oceny stopnia redukcji bólu po podaży badanych analgetyków. Autorzy nie dokonali takiej analizy, ze względu na konieczność zastosowania u większości chorych dodatkowej analgezji w trakcie badania, co wykluczyło wiarygodną ocenę natężenia bólu. W kontynuacji badania należałoby uwzględnić pomiary stężenia glukuronidu ketoprofenu, zwłaszcza w aspekcie wyników z publikacji 2, wykazującej nasilenie procesu glukuronidacji paracetamolu. Wykorzystana do oznaczeń metoda HPLC nie pozwoliła na wykonanie pomiarów stężenia metabolitu ketoprofenu z dobrą precyzją i dokładnością.

## 5. Podsumowanie

Dolegliwości bólowe ze strony jamy brzusznej u chorych na przewlekłe zapalenie trzustki istotnie upośledzają ich jakość życia. W związku z powyższym,



farmakologiczna analgoterapia jest ważnym elementem leczenia chorych na PZT. W celu osiągnięcia skutecznego leczenia przeciwbólowego, a tym samym poprawienia jakości życia pacjentów, należy pamiętać o odchyleniach patofizjologicznych występujących w tej grupie chorych. Niniejsza rozprawa wskazuje, iż ze względu na zmiany w farmakokinetyce leków, doustna podaż paracetamolu lub ketoprofenu może być niewystarczającym leczeniem przeciwbólowym u chorych na PZT. Tramadol, w przeciwieństwie do paracetamolu i ketoprofenu, wydaje się być analgetykiem niewymagającym zmiany dawkowania. Wyniki przeprowadzonych badań potwierdzają, iż chorzy na PZT wymagają indywidualizacji leczenia przeciwbólowego, co wiąże się z koniecznością leczenia w wyspecjalizowanych ośrodkach, gdzie możliwa jest współpraca pomiędzy gastroenterologiem a farmaceutą klinicznym.

W związku z powyższym potrzebne są dalsze badania farmakokinetyczno-farmakodynamiczne, w liczniejszych grupach chorych na PZT, także dla innych leków istotnych w farmakoterapii tej grupy pacjentów, w celu określenia zmian na każdym etapie losów leku w ustroju.

## **6. Wnioski:**

- 1) W badaniu farmakokinetyki paracetamolu u pacjentów chorych na PZT wykazano zmniejszenie stężeń maksymalnych i całkowitej ekspozycji na paracetamol oraz nasilenie II etapu metabolizmu związanego z procesem glukuronidacji analgetyku. Zmiany te mogą przyczyniać się do zmniejszonej efektywności leczenia przeciwbólowego w tej grupie pacjentów.
- 2) Ze względu na zmniejszone stężenia ketoprofenu w osoczu u osób chorych na PZT, można spodziewać się słabszego działania przeciwbólowego.
- 3) Na podstawie uzyskanych parametrów farmakokinetycznych tramadolu i jego aktywnego metabolitu O-demetylotramadolu można stwierdzić, iż w grupie chorych na przewlekłe zapalenie trzustki ten lek przeciwbólowy nie wymaga modyfikacji dawkowania.

## 7. Bibliografia

- [1] Tandan M, Reddy DN, Talukdar R, et al. Long-term clinical outcomes of extracorporeal shockwave lithotripsy in painful chronic calcific pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2013; 78(5): 726-733.
- [2] Dufour MC, Adamson MD. The epidemiology of alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas.* 2003; 27(4): 286-290.
- [3] Machicado JD, Rebours V, Yadav D. Epidemiology of Chronic Pancreatitis. *Pancreapedia: The Exocrine Pancreas Knowledge Base* 2016; 28.
- [4] Dzieniszewski J. Przewlekłe zapalenie trzustki, uwagi diagnostyczne i terapeutyczne. *Gastroenterologia w Codziennej Praktyce Lekarskiej* 2004; 7: 3-13.
- [5] Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, et al. English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: Definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol.* 2015; 53(12): 1447-1495.
- [6] Patel V, Willingham F. The Management of Chronic Pancreatitis. *Med Clin North Am.* 2019; 103(1): 153-162.
- [7] Hellerhoff KJ, Helmberger H 3rd, Rösch T, et al. Dynamic MR pancreatography after secretin administration: image quality and diagnostic accuracy. *AJR Am J Roentgenol.* 2002; 179(1): 121-129.
- [8] Manfredi R, Lucidi V, Gui B, et al. Idiopathic chronic pancreatitis in children: MR cholangiopancreatography after secretin administration. *Radiology.* 2002; 224(3): 675-682.
- [9] Issa Y, Kempeneers MA, van Santvoort HC, et al. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2017; 27(9): 3820-3844.
- [10] Graziani R, Tapparelli M, Malagò R, et al. The various imaging aspects of chronic pancreatitis. *JOP.* 2005; 6(1): 73-88.
- [11] Kadaj-Lipka R, Lipiński M, Adrych K, et al. Diagnostic and therapeutic recommendations for chronic pancreatitis. Recommendations of the Working Group of the Polish Society of Gastroenterology and the Polish Pancreas Club. *Prz Gastroenterol* 2018; 13(3): 167-181.

- [12] Fry LC, Mönkemüller K, Malfertheiner P. (2007). Diagnosis of chronic pancreatitis. *Am J Surg.* 2007; 194(4): 45-52.
- [13] Bornman PC, Botha JF, Ramos JM, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *S Afr Med J.* 2010; 100(12): 845-860.
- [14] Anaizi A, Hart PA, Conwell DL. Diagnosing chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2017; 62(7): 1713-1720.
- [15] Catalano MF, Sahai A, Levy M, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc.* 2009; 69(7): 1251-1261.
- [16] Kwon RS, Brugge WR. New advances in pancreatic imaging. *Curr Opin Gastroenterol.* 2005; 21(5): 561-567.
- [17] Dumonceau JM, Deprez PH, Jenssen C, et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline—Updated January 2017. *Endoscopy.* 2017; 49(7): 695-714.
- [18] Narkhede RA, Desai GS, Prasad PP, et al. Diagnosis and Management of Pancreatic Adenocarcinoma in the Background of Chronic Pancreatitis: Core Issues. *Dig Dis.* 2019; 37(4): 315-324.
- [19] Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification and new genetic developments. *Gastroenterology.* 2001; 120(3): 682-707.
- [20] Muniraj T, Yadav D, Abberbock JN, et al. Increased awareness enhances physician recognition of the role of smoking in chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2019; doi: 10.1016/j.pan.2019.02.009.
- [21] Maruyama K, Otsuki M. Incidence of alcoholic pancreatitis in Japanese alcoholics: Survey of male sobriety association members in Japan. *Pancreas.* 2007; 34(1): 63-65.
- [22] Johnson CD, Hosking S. National statistics for diet, alcohol consumption, and chronic pancreatitis in England and Wales, 1960–88. *Gut.* 1991; 32(11): 1401-1405.
- [23] Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017; 5(2): 153-199.

- [24] Warshaw AL, Banks PA, Fernández-Del Castillo C. AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1998; 115(3): 765-776.
- [25] Olesen SS, Juel J, Nielsen AK, et al. Pain severity reduces life quality in chronic pancreatitis: implications for design of future outcome trials. *Pancreatology*. 2014; 14(6): 497-502.
- [26] Kuhlmann L, Olesen SS, Grønlund D, et al. Sensory testing can objectify pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2018; 18(4): 110-111.
- [27] Jurkowska G. Pain in chronic pancreatitis. *Postępy Nauk Medycznych* 2011; 3: 193-200.
- [28] Lieb JG 2nd, Forsmark CE. Review article: pain and chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29(7): 706-719.
- [29] Whitcomb D, Saloman J, Phillips A, et al. (123) Visceral Pain Mechanisms: Features of Constant Pain and Genetic Linkage in Chronic Pancreatitis Patients. *J Pain*. 2019; 20(4): S7.
- [30] Löhr JM, Haas SL, Lindgren F, et al. Conservative treatment of chronic pancreatitis. *Dig Dis*. 2013; 31(1): 43-50.
- [31] Terrace JD, Paterson HM, Garden OJ, et al. Results of decompression surgery for pain in chronic pancreatitis. *HPB (Oxford)*. 2007; 9(4): 308-311.
- [32] Ceyhan GO, Demir IE, Maak M, et al. Fate of nerves in chronic pancreatitis: Neural remodeling and pancreatic neuropathy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010; 24(3): 311-322.
- [33] Drewes AM, Gratkowski M, Sami SA, et al. Is the pain in chronic pancreatitis of neuropathic origin? Support from EEG studies during experimental pain. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(25): 4020-4027.
- [34] Dimcevski G, Sami SA, Funch-Jensen P, et al. Pain in chronic pancreatitis: the role of reorganization in the central nervous system. *Gastroenterology*. 2007; 132(4): 1546-1556.
- [35] Muthulingam J, Olesen SS, Hansen TM, et al. Progression of Structural Brain Changes in Patients With Chronic Pancreatitis and Its Association to Chronic Pain: A 7-Year Longitudinal Follow-up Study. *Pancreas*. 2018; 47(10): 1267-1276.

- [36] Witt H, Apte MV, Keim V, et al. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology*. 2007; 132(4): 1557-1573.
- [37] Drewes AM, Krarup AL, Detlefsen S, et al. Pain in chronic pancreatitis: the role of neuropathic pain mechanisms. *Gut*. 2008; 57(11): 1616-1627.
- [38] Liu L, Zhu Y, Noë M, et al. Neuronal transforming growth factor beta signaling via SMAD3 contributes to pain in animal models of chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018; 154(8): 2252-2265.
- [39] Feng QX, Wang W, Feng XY, et al. Astrocytic activation in thoracic spinal cord contributes to persistent pain in rat model of chronic pancreatitis. *Neuroscience*. 2010; 167(2): 501-509.
- [40] Demir IE, Friess H, Ceyhan GO. Neural plasticity in pancreatitis and pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12(11): 649–659.
- [41] Delhaye M, Van Steenberghe W, Csemeli E, et al. Belgian consensus on chronic pancreatitis in adults and children: Statements on diagnosis and nutritional, medical, and surgical treatment. *Acta Gastroenterol Belg*. 2014; 77(1): 47–65.
- [42] Jarosz M, Rychlik E. Dietary Antioxidants in Chronic Alcoholic Pancreatitis. Alcohol, Nutrition, and Health Consequences. *Nutrition and Health*. Humana Press, Totowa, NJ 2013: 341-356.
- [43] Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency: When is it indicated, what is the goal and how to do it? *Adv Med Sci*. 2011; 56(1): 1–5.
- [44] Löhr JM, Oliver MR, Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterol J*. 2013; 1(2): 79–83.
- [45] Coté GA, Yadav D, Slivka A, et al. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9(3): 266–273.
- [46] Tolstrup JS, Kristiansen L, Becker U, et al. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: A population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2009; 169(6): 603–609.

- [47] Maisonneuve P, Lowenfels AB, Müllhaupt B, et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut*. 2005; 54(4): 510–514.
- [48] Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA*. 1995; 274(23): 1870–1873.
- [49] Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm*. 2014; 71(1): 11-23.
- [50] Saliba SW, Marcotegui AR, Fortwängler E, et al. AM404, paracetamol metabolite, prevents prostaglandin synthesis in activated microglia by inhibiting COX activity. *J Neuroinflammation*. 2017; 14(1): 246.
- [51] Forrest JA, Clements JA, Prescott LF. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. *Clin Pharmacokinet*. 1982; 7(2): 93-107.
- [52] Jamali F, Brocks DR. Clinical pharmacokinetics of ketoprofen and its enantiomers. *Clin Pharmacokinet*. 1990; 19(3): 197-217.
- [53] Mayerle J, Hoffmeister A, Werner J, et al. Chronic pancreatitis—definition, etiology, investigation and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2013; 110(22): 387-393.
- [54] Wilder-Smith CH, Hill L, Osler W, et al. Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1999; 44(6): 1107–1116.
- [55] Niemann T, Madsen LG, Larsen S, et al. Opioid treatment of painful chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol*. 2000; 27(3): 235-240.
- [56] Gillen C, Haurand M, Kobelt DJ, et al. Affinity, potency and efficacy of tramadol and its metabolites at the cloned human  $\mu$ -opioid receptor. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2000; 362(2): 116-121.
- [57] Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 2007; 356(7): 676–684.
- [58] Dumonceau JM, Delhaye M, Tringali A, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy*. 2012; 44(8): 784–800.

- [59] Tringali A, Boskoski I, Costamagna G. The role of endoscopy in the therapy of chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008; 22(1): 145–165.
- [60] Guda NM, Partington S, Freeman ML. Extracorporeal shock wave lithotripsy in the management of chronic calcific pancreatitis: A meta-analysis. *JOP*. 2005; 6(1): 6–12.
- [61] Jiang L, Ning D, Cheng Q, et al. Endoscopic versus surgical drainage treatment of calcific chronic pancreatitis. *Int J Surg*. 2018; 54: 242-247.
- [62] Oh D, Lee JH, Song TJ, et al. Long-term outcomes of 6-mm diameter fully covered self-expandable metal stents in benign refractory pancreatic ductal stricture. *Dig Endosc*. 2018; 30(4): 508-515.
- [63] Bouwense SA, Kempeneers MA, van Santvoort HC, et al. Surgery in Chronic Pancreatitis: Indication, Timing and Procedures. *Visceral Med*. 2019; 35(2): 110-118.
- [64] Olesen AE, Brokjaer A, Fisher IW, et al. Pharmacological challenges in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(42): 7302-7307.
- [65] Pezzilli R. Chronic pancreatitis: maldigestion, intestinal ecology and intestinal inflammation. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(14): 1673-1676.
- [66] Bruno MJ, Haverkort EB, Tytgat GN, et al. Maldigestion associated with exocrine pancreatic insufficiency: implications of gastrointestinal physiology and properties of enzyme preparations for a cause-related and patient-tailored treatment. *Am J Gastroenterol*. 1995; 90(9): 1383-1393.
- [67] Mathias JR, Clench MH. Review: pathophysiology of diarrhea caused by bacterial overgrowth of the small intestine. *Am J Med Sci*. 1985; 289(6): 243-248.
- [68] Smith BS, Yogaratnam D, Levasseur-Franklin KE, et al. Introduction to drug pharmacokinetics in the critically ill patient. *Chest*. 2012; 141(5): 1327-1336.
- [69] Capurso G, Signoretti M, Archibugi L, et al. Systematic review and meta-analysis: small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis. *United European Gastroenterol J*. 2016; 4(5): 697-705.

- [70] Ni Chonchubhair HM, Bashir Y, Dobson M, et al. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in non-surgical patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency (PEI). *Pancreatology*. 2018; 18(4): 379-385.
- [71] Olesen AE, Olofsen E, Olesen SS, et al. The absorption profile of pregabalin in chronic pancreatitis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012; 111(6): 385-390.
- [72] Acheson DW, Hunt LP, Rose P, et al. Factors contributing to the accelerated clearance of theophylline and antipyrine in adults with exocrine pancreatic disease. *Clin Sci (Lond)*. 1989; 76(4): 377-385.
- [73] Chaloner C, Sandle LN, Mohan V, et al. Evidence for induction of cytochrome p-4501 in patients with Tropical Chronic Pancreatitis. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1990; 28(6): 235-240.
- [74] Andersen V, Sonne J, Larsen S. Antipyrine, oxazepam, and indocyanine green clearance in patients with chronic pancreatitis and healthy subjects. *Scand J Gastroenterol*. 1999; 34(8): 813-817.
- [75] Domínguez-Muñoz JE, Nieto L, Vilariño M, et al. Development and diagnostic accuracy of a breath test for pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2016; 45(2): 241-247.
- [76] Martínez J, Abad-González Á, Aparicio JR, et al. The Spanish Pancreatic Club recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: Part 1 (diagnosis). *Pancreatology*. 2013; 13(1): 8–17.
- [77] Mullady DK, Yadav D, Amann ST, et al. Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilisation in chronic pancreatitis: A prospective cohort study. *Gut*. 2011; 60(1): 77–84.
- [78] Cahen DL, Gouma DJ, Laramée P, et al. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2011; 141(5): 1690–1695.
- [79] Drewes AM, Bouwense SA, Campbell CM, et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2017; 17(5): 720-731.



- [80] Dumonceau JM, Delhaye M, Tringali A, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline—Updated August 2018. *Endoscopy*. 2019; 51(2): 179-193.
- [81] Casellas F, Guarner L, Vaquero E, et al. Hydrogen breath test with glucose in exocrine pancreatic insufficiency. *Pancreas*. 1998; 16(4): 481–486.
- [82] European Medicines Agency. 2011. Guideline on bioanalytical method validation. Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA/CHMP/EWP/192217/2009).
- [83] Shinoda S, Aoyama T, Aoyama Y, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in Japanese patients with chronic pain. *Biol Pharm Bull*. 2007; 30(1): 157-161.
- [84] Crome P, Rizeq M, George S, et al. Drug absorption may be delayed after stroke: results of the paracetamol absorption test. *Age ageing*. 2001; 30(5): 391-393.
- [85] Prescott LF, Critchley JA, Balali-Mood M, et al. Effects of microsomal enzyme induction on paracetamol metabolism in man. *Br J Clin Pharmacol*. 1981; 12(2): 149-153.
- [86] Finley BL, Ashley PJ, Neptune AG, et al. Substrate-selective induction of rabbit hepatic UDP-glucuronyltransferases by ethanol and other xenobiotics. *Biochem Pharmacol*. 1986; 35(17), 2875-2881.
- [87] Fleischmann R, Remmer H, Stärz U. Induction of cytochrome P-448 iso-enzymes and related glucuronyltransferases in the human liver by cigarette smoking. *Eur J Clin Pharmacol*. 1986; 30(4), 475-480.
- [88] Desai HD, Seabolt J, Jann MW. Smoking in patients receiving psychotropic medications. *CNS Drugs* 2001; 15(6), 469-494.
- [89] Mróz A, Mazerska Z. Glucuronidation of antitumor therapeutics—detoxification, mechanism of resistance or prodrug formation? *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2015; 69: 1462-1477.
- [90] Antonilli L, Petecchia E, Caprioli D, et al. Effect of repeated administrations of heroin, naltrexone, methadone, and alcohol on morphine glucuronidation in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005; 182(1): 58-64.

- [91] Roda A, Sabatini L, Mirasoli M, et al. Bioavailability of a new ketoprofen formulation for once-daily oral administration. *Int J Pharm.* 2002; 241(1): 165-172.
- [92] Rouini MR, Ardakani YH, Soltani F, et al. Development and validation of a rapid HPLC method for simultaneous determination of tramadol, and its two main metabolites in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2006; 830(2): 207-211.
- [93] Ishizaki T, Sasaki T, Suganuma T, et al. Pharmacokinetics of ketoprofen following single oral, intramuscular and rectal doses and after repeated oral administration. *Eur J Clin Pharmacol.* 1980; 18(5): 407-414.
- [94] Głównka 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 Metab Pharmacokinet.* 2011 Sep;36(3):167-73.
- [95] Michaud K, Augsburger M, Romain N, et al. Fatal overdose of tramadol and alprazolam. *Forensic Sci Int.* 1999; 105(3): 185-189.
- [96] Garcia Quetglas E, Azanza JR, Cardenas E, et al. Stereoselective pharmacokinetic analysis of tramadol and its main phase I metabolites in healthy subjects after intravenous and oral administration of racemic tramadol. *Biopharm Drug Dispos.* 2007; 28(1): 19-33.
- [97] Ardakani YH, Rouini MR. Pharmacokinetics of tramadol and its three main metabolites in healthy male and female volunteers. *Biopharm Drug Dispos.* 2007; 28(9): 527-534.



GDAŃSK MEDICAL UNIVERSITY

DEPARTMENT OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

**Doctoral dissertation**

Magdalena Siepsiak-Połom

PHARMACOKINETICS OF ANALGETICS IN  
PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS

Thesis supervisor: Krystian Adrych, MD, PhD, DSc, university professor

GDAŃSK 2019



I would like to express my gratitude to my thesis advisor, Krystian Adrych, MD, PhD, DSc, university professor, as well as to Edyta Szalek, PhD, DSc, for their commitment, assistance, support and advise which I received in the process of writing this thesis.

I dedicate this thesis to my parents and my husband.

## TABLE OF CONTENTS

1. Summary.....	58
1.1 List of abbreviations.....	59
1.2 Chronic pancreatitis – etiology and clinical picture.....	60
1.3 Patomechanism of pain in chronic pancreatitis.....	61
1.4 Treatment of pain in chronic pancreatitis.....	62
1.4.1 Paracetamol – pharmacokinetics .....	62
1.4.2 Ketoprofen – pharmacokinetics .....	63
1.4.3 Tramadol – pharmacokinetics.....	63
1.4.4 The impact of chronic pancreatitis on the pharmacokinetics of oral medications.....	64
2. List of publications submitted in partial fulfillment of the requirements for the doctoral degree.....	66
3. Characterization of the research problem.....	67
4. Summary of publications submitted in partial fulfillment of the requirements for the doctoral degree.....	67
4.1 Conservative, endoscopic, and surgical treatment in patients with CP. Farm. Współ. 2014; 7: 169-174 [publication 1] .....	67
4.2 Pharmacokinetics of paracetamol in patients with chronic pancreatitis. Pharmacol Rep. 2016; 68: 733-736 [publication 2] .....	69
4.3 Ketoprofen and tramadol pharmacokinetics in patients with chronic pancreatitis. Eur Rev Med. Pharmacol Sci 2019; 23: 4044-4051 [publication 3].....	72
5. Summary.....	74
6. Conclusions .....	75
7. References .....	76
8. Full list of publications submitted in partial fulfillment of the requirements for the doctoral degree.....	85



## 1. Summary

### 1.1 List of abbreviations

$AUC_{0-\infty}$  – area under the plasma concentration – time curve from time zero to infinity

$AUC_{0-t}$  – area under the plasma concentration – time curve from zero to the time of last measurable concentration

$AUMC_{0-\infty}$  – area under the first moment curve from time zero to infinity

$AUMC_{0-t}$  – area under the first moment curve from zero to the time of last measurable concentration

BMI – Body Mass Index

Cl – clearance

$C_{max}$  – maximum observed plasma concentration

CP – chronic pancreatitis

CT – computed tomography

EEG – electroencephalography

EMA – European Medicines Agency

EUS – endoscopic ultrasound

HPLC-FLD – high-pressure liquid chromatography with fluorescence detection

HPLC-UV – high-pressure liquid chromatography with ultraviolet detection

$k_{ab}$  – absorption rate constant

M1 – O-desmethyltramadol

MRI – magnetic resonance imaging

MRCP – magnetic resonance cholangiopancreatography

MRT – mean residence time

NAPQI – N-acetyl-p-benzoquinone imine

NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs

PK – pharmacokinetics

$t_{1/2kel}$  – half-life in elimination phase

$t_{max}$  – time to first occurrence of  $C_{max}$

TRM – tramadol

UEG – United European Gastroenterology

UGT – UDP-glucuronosyltransferase

USG – ultrasonography



$V_d$  – volume of distribution

WHO – World Health Organization

## **1.2 Chronic pancreatitis – etiology and clinical picture**

Chronic pancreatitis (CP) is a progressive disease leading to an irreversible dysfunction of pancreas and its replacement by fibrous connective tissue, resulting in exocrine and endocrine insufficiency [1]. The assessment of the frequency of occurrence of CP is difficult. The disease incidence is growing, which is related to the increase in alcohol consumption, as well as to improved diagnostics [2]. The annual incidence rate of CP is 2-14 per 100 000 population overall, however, those numbers differ from country to country [3]. In Poland, the annual incidence rate of CP is estimated at 5-10 per 100 000 population [4]. There is no doubt that CP is not only a serious medical issue, but also a problem for the health care system. Early diagnosis of CP is problematic, whereas advanced CP has a characteristic clinical picture and typical deviations in additional tests which allow for a proper diagnosis [5, 6]. In the literature there are reports on the positive role of magnetic resonance imaging (MRI) combined with magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP), as well as dynamic MRCP with the administration of secretin in the diagnostics of early changes in the pancreas region [7-9]. Moreover, those examination methods reveal the anatomical variants of pancreas [10]. As a non-invasive and easily available examination method, ultrasonography (USG) of the abdominal cavity allows to diagnose CP with sensitivity at around 48-96% and specificity at 75-90% [11]. USG reveals the dilation of the pancreatic duct and pancreatic calcifications, which are typical for CP, and it also allows to visualize the complications of the disease [12]. However, the examination is not without its limitations, as it is impossible to visualize early changes in the pancreas region [13]. Spiral computed tomography (CT) allows to diagnose the disease with the sensitivity of 56-95% and specificity of 85-100% [14]. Endoscopic ultrasound (EUS) has the highest sensitivity in the diagnostics of CP. The Rosemont classification system, based on major and minor criteria, allows to diagnose possible and confirmed CP, indeterminate changes, as well as to exclude the disease [15]. Moreover, EUS is useful in differentiating between CP and pancreatic cancer [16-18].

There are many etiological factors which may cause CP. In 2001 they were divided according to TIGAR-0 classification into toxic-metabolic, idiopathic, genetic, autoimmune, recurrent and severe acute pancreatitis or obstructive [19, 20]. Doubtlessly the most common reason leading to the development of CP in developed countries is ethyl alcohol abuse [21, 22]. According to the latest guidelines, based on the morphology of

the pancreas, clinical symptoms and response to treatment, the following forms of CP have been distinguished: obstructive, autoimmune, calcific, and paraduodenal [23].

### **1.3 Patomechanism of pain in chronic pancreatitis**

The most basic clinical symptom of CP is abdominal pain which affects the patients' quality of life [24-26]. There is no pathognomonic pain for CP, and there are many individual differences between patients in terms of the duration of occurrence of the pain (constant or intermittent), the frequency of occurrence (frequent or sporadic) and the severity (severe, moderate, mild) [27]. The pain is located in the epigastric region and may radiate towards the back, which is connected to the nervous system [28]. The specific character of pain may change within a given patient. So far the patomechanism of pain in CP has not been fully and conclusively explained [29]. Nowadays it is believed that the following factors contribute to the occurrence of pain in CP: hypertension in the pancreatic duct and/or pancreatic parenchyma, inflammation of pancreatic parenchyma, ischemia, pancreatic neuropathy with damage to the nerves by inflammatory cells, local complications (large pancreatic pseudocysts, contraction of duodenum and bile ducts), and motor dysfunction of the digestive tract [30]. Due to those factors the pain in CP is both nociceptive and neuropathic. Hypertension in the pancreatic ducts affects the pancreatic blood flow, ischemia and pH reduction in the pancreatic region, as well as overstimulation in the secretion of pancreatic juice, which causes pain [28, 31]. The production and release of free radicals resulting from ischemia worsens the damage to the pancreatic parenchyma and generates pain. In CP, sudden pain following a meal corresponds with neuropathic pain, i.e. pain which results from a disease or damage to afferent fibers in peripheral and/or central nervous system [32, 33]. EEG of the brain of patients suffering from CP shows increased activity of theta waves and cortical remapping to intestinal stimulation [33, 35]. Pancreatic neuropathy is characterized by hypertrophy, increase in the number of intrapancreatic nerves and their inflammation [36, 37]. Both incorrect pain processing in the central nervous system and heightened sensitivity of peripheral pain receptors can contribute to neuropathy. Peripheral sensory pathways may be sensitized by inflammatory and immune cells, as well as by substances produced by the damaged tissue, such as (among others): growth factors, bradykinin, interleukins, substance P, tachykinins, prostanoids, or serotonin [28, 32, 38]. Neuronal remodeling, i.e. deviations within neural and glial components, pain memory, and the plasticity of the

brain and the spinal cord are of significance, as they lead to sensitizing elements of central nervous system [34, 39, 40].

#### **1.4 Treatment of pain in chronic pancreatitis**

Treatment of pain in CP is first of all based on adherence to general recommendations, i.e. predominantly following the pancreatic diet [41], i.e. a balanced diet with the correct ratio of proteins, carbohydrates, and fats. It is recommended to have 5-6 meals a day [42]. Only in the case of steatorrhoea can the amount of fat be reduced [43]. Moreover, in the case of impaired exocrine pancreatic function fat-soluble vitamins (A, D, E, K) and microelements should be supplemented [44]. In the case of emaciation, when oral nutrition does not result in the expected improvement in a patient's metabolic state, enteral or even parenteral nutrition should be considered. Additionally, total alcohol abstinence is required [45]. Patients who suffer from CP should also refrain from smoking, since it contributes to the progression of the disease [46, 47]. For many years it was believed that oral supplementation of pancreatic enzymes secondarily decreased the secretion activity of the gland, which was supposed to lead to an analgesic effect. However, United European Gastroenterology (UEG) does not recommend the supplementation of pancreatic enzymes as an analgesic treatment method in its 2017 guidelines based on the results of several randomized studies. Despite the lack of the analgesic effect, the enzyme therapy may lower the discomfort related to flatulence and excessive gas [23]. Neither has the analgesic effect of antioxidants been proven [23]. If adherence to general recommendations and elimination of addictions do not bring pain relief, pharmacotherapy should be started. Analgesic treatment should be conducted according to the analgesic ladder recommended by WHO [48]. First, acetaminophen (paracetamol) should be administered, and in some clinical cases – ketoprofen.

##### **1.4.1 Paracetamol – pharmacokinetics**

Paracetamol is an easily available drug which is used predominantly in the treatment of mild and moderate pain, as well as in the treatment of fever. Its analgesic properties are based on blocking prostaglandin cyclooxygenase in the central nervous system (CNS) [49]. In recent years there have been reports on an active paracetamol metabolite AM404 (N-arachidonoylphenolamine), whose analgesic property is based on the agonism towards TRPV1 (transient receptor potential vanilloid type 1) [50]. The drug can be administered only orally, intravenously or rectally. One-time therapeutic dose for an adult is 325-1000 mg. Maximum plasma concentration occurs after 0.5-1 hour after administering the drug.

Paracetamol binds to plasma proteins in about 20%, and its distribution volume is 0.9-1.8 L/kg. 40-67% of the drug's dose undergoes first pass metabolism to glucuronic acid in the liver, 20-46% of the dose – with sulphuric acid. Only 3-4% of the drug is oxidized with the use of cytochrome P-450 into the toxic N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), which subsequently undergoes inactivation through conjugation with glutathione. Paracetamol is fully excreted from the body via the kidneys, and its biological half-life is around 2 hours.

#### **1.4.2 Ketoprofen – pharmacokinetics**

Ketoprofen belongs to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), i.e. apart from its analgesic effect, it also has anti-inflammatory and antipyretic properties [53]. In Poland, it is available in the following forms: oral, rectal, as well as gel and liquid for spraying on the skin. For adults it is not recommended to administer more than 200 mg of the drug per 24 hours. Similarly to paracetamol, ketoprofen is easily absorbable from the digestive tract, and its  $C_{max}$  in the serum occurs around 1 hour and 22 minutes after the administration [53]. Ketoprofen binds to plasma proteins in 99%,  $V_d$  is 0,1-0,2 L/kg. The drug is metabolized with hepatic microsomal enzymes, and then it binds to glucuronic acid and it is excreted from the body in this form, mostly via the kidneys, and around 10% is excreted with faeces. According to UEG 2017 guidelines, NSAIDs are not recommended in patients suffering from CP as they have a negative influence on the mucosa of the digestive tract [48]. Despite those recommendations, ketoprofen may be considered as a therapeutic option in a selected group of patients in whom paracetamol does not bring the desired effect, and tramadol and other opioids cannot be used due to contraindications or poor tolerance. In case of insufficient analgesic effect of paracetamol and ketoprofen in patients suffering from CP, drugs from the second step of the analgesic ladder, i.e. weak opioids, such as tramadol should be used [54].

#### **1.4.3 Tramadol – pharmacokinetics**

Tramadol differs from other narcotic analgesics due to the unique way in which it works, and its favorable adverse effect profile [54]. It shows affinity to opioid receptors MOR, DOR, KOR, and its analgesic effect is achieved through binding with MOR receptors [55]. Additionally it acts as a noradrenaline reuptake inhibitor and it enhances the release of serotonin in the synapses of the descending pain modulatory system on the spinal cord level. The major metabolite of tramadol, O-desmethyltramadol (M1) shows a significantly stronger analgesic effect due to its greater affinity to MOR receptors [56].

Tramadol can be administered orally, intravenously, rectally, intramuscularly, as well as subcutaneously and – sporadically – epidurally. When administered orally, it is quickly absorbed from the gastrointestinal tract, and the maximum plasma concentration is achieved after around 2 hours. Around 20% of the dose binds to plasma proteins. Tramadol is metabolized mostly via the cytochrome P450 isoenzyme CYP2D6. Similarly to ketoprofen, it is excreted via urine in 90%, and 10% – via faeces. So far the maximum daily dose of tramadol has not been established.

In the case of insufficient analgesic effect of paracetamol, ketoprofen or tramadol, a patient suffering from CP can be offered escalation of pharmacological treatment in the form of strong opioid analgesics and coanalgesics. Moreover, interventional treatment may be considered: extracorporeal shock wave lithotripsy, as well as endoscopic, and even surgical treatment [57-63].

#### **1.4.4 The impact of chronic pancreatitis on the pharmacokinetics of oral medications**

CP leads to significant pathophysiological changes within the digestive tract, which affect pharmacokinetics of drugs administered orally [64]. Key factors which may affect the drug absorption process in patients suffering from CP include: changes in pH and intestinal motility within the digestive tract, hypertrophy of pathological bacterial flora and reduction of exocrine pancreatic function [65-67]. Most substances are absorbed in the small intestine, therefore functional and anatomical changes in the digestive tract in patients suffering from CP may affect the degree and pace of absorption of orally administered drugs [68]. Changes in pH in the light of the digestive tract affect the ability of drugs to pass through cell membranes, which means that the decreased ability within the initial small intestine in patients suffering from CP may affect the level of absorption of orally administered drugs [65]. Moreover, reduced exocrine pancreatic function impairs the digestion of fats, which may affect the absorption of lipophilic drugs. Patients suffering from CP also experience motility disorders of the gastrointestinal tract [66]. The longer intestinal transit time results in delayed maximum plasma concentration, i.e. delayed onset of the effect of a given drug [68]. Chronic diarrhea may give the opposite effect. The hypertrophy of pathological bacterial flora observed in patients suffering from CP leads to structural changes within the mucous membrane of the small intestine, which directly results in impaired absorption [69, 70]. Currently there are a few studies conducted on human and animal models evaluating the pharmacokinetics of drugs in

patients suffering from CP. In their study, Olesen et al. did not demonstrate the influence of CP on the concentration of pregabalin (an analgesic), however, he found that there was a lot of inter-individual variability in terms of the analyzed pharmacokinetics parameters [71]. Acheson et al. observed increased clearance of theophylline in patients with CP. However, it was impossible to determine whether the change in clearance resulted from the disease of pancreas or enzymatic induction by factors such as (among others) alcohol consumption or smoking [72]. In the next study increased clearance of theophylline in patients with tropical CP compared to healthy volunteers was found [73]. Andersen et al. proved a decrease in phase 1 antipyrine metabolism and a reduction of hepatic flow of indocyanine green in a group of 8 patients with CP. The clearance of both substances was significantly lower compared to the healthy population. The clearance of oxazepam, which was used for evaluating phase 2 metabolism, was comparable in both groups [74]. Similarly to Chaloner's study, no significant differences were found in phase 2 metabolism between patients with CP and healthy volunteers [73].

## 2. List of publications submitted in partial fulfillment of the requirements for the doctoral degree

Review paper:

1. **Siepsiak M**, Adrych K. Leczenie zachowawcze, endoskopowe i chirurgiczne chorych na przewlekłe zapalenie trzustki . Farm. Współ. 2014; 7: 169-174.

IF= 0.0; MNiSW= 4

Original papers:

2. **Siepsiak M**, Szalek E, Karbownik A, Grabowski T, Mziray M, Adrych K, Grześkowiak E. Pharmacokinetics of paracetamol in patients with chronic pancreatitis. Pharmacol Rep. 2016; 68: 733-736.

IF= 2.587; MNiSW= 25

3. **Siepsiak-Połom M**, Szalek E, Porażka J, Karbownik A, Grabowski T, Mziray M, Adrych K, Grześkowiak E. Ketoprofen and tramadol pharmacokinetics in patients with chronic pancreatitis. Eur Rev Med. Pharmacol Sci 2019; 23: 4044-4051.

IF=2.387; MNiSW=20

Total IF value= 4.974 ; MNiSW= 49

In the text of the present thesis the data derived from the publications submitted in partial fulfillment of the requirements for the doctoral degree are indicated in square brackets, for example [publication 1].



### **3. Characterization of the research problem**

Aims of the thesis:

- 1) To determine individual pharmacokinetic parameters after oral and intravenous administration of paracetamol in patients with CP, and – based on these parameters – to evaluate its analgesic effect.
- 2) To determine individual pharmacokinetic parameters after oral and intravenous administration of ketoprofen in patients with CP, and – based on these parameters – to evaluate its analgesic effect.
- 3) To determine individual pharmacokinetic parameters after oral and intravenous administration of tramadol in patients with CP, and – based on these parameters – to evaluate its analgesic effect.

The thesis presents a pharmacokinetic analysis of paracetamol, ketoprofen, and tramadol in a group of 64 patients with CP, who were hospitalized in the Department of Gastroenterology and Hepatology at Uniwersyteckie Centrum Kliniczne (UCK) in Gdańsk. The thesis consists of two mutually consistent original publications [publications 2-3] and one review paper [publication 1]. The submitted papers are of precursory character and cover the aims of the thesis as stated above [publications 2-3]. The review paper presents various methods of treatment of CP based on the latest available literature, including the recommended analgesic treatment [publication 1].

### **4. Summary of publications submitted in partial fulfillment of the requirements for the doctoral degree**

#### **4.1 Conservative, endoscopic, and surgical treatment in patients with CP.**

Farm. Wspól. 2014; 7: 169-174 [publication 1]

In this review paper the author presents the problem of chronic pancreatitis (CP) and the therapeutic options for its treatment. CP has a progressive character, which leads to irreversible damage to the pancreas. In consequence of the chronic inflammation of the pancreas, exocrine pancreatic insufficiency develops [6, 76]. There are several forms of CP, which differ from each other in terms of their clinical course and the risk of development of pancreatic cancer. The incidence of CP is gradually growing, which may result from an increase in alcohol consumption, as well as better diagnostics. In Poland, CP incidence rate of CP is estimated at 5-10 per 100 000 population. Early diagnosis of CP is highly problematic, whereas in advanced CP anamnesis, clinical picture and typical

deviations in additional tests facilitate making a proper diagnosis [77]. The most common clinical symptom of CP is persistent abdominal pain, therefore the treatment focuses to a great degree on analgesic therapy [25, 78]. In the review paper „Leczenie zachowawcze, endoskopowe i chirurgiczne chorych na przewlekłe zapalenie trzustki” [Conservative, endoscopic, and surgical treatment in patients with CP] [publication 1], various treatment options of CP were presented based on the latest available literature. The major part of the therapy includes conservative treatment – it is not allowed to consume alcohol and to smoke, and pancreatic diet is required. Proper calorific value and composition of the diet allow to avoid malnutrition. Moreover, it is significant to consume more frequent, yet smaller meals. Patients with CP with severely impaired exocrine pancreatic function may suffer from insufficiency of vitamins soluble in fats as well as microelements, therefore those should be potentially supplemented. In order to avoid osteoporosis and its complications, vitamin D insufficiencies should be supplemented. Depending on the extent of emaciation, when foods consumed orally are insufficient, enteral or parenteral nutrition should be considered. In patients with advanced CP carbohydrate metabolism disorders may occur, therefore glycemic values should be kept in balance. In some patients, the treatment of incorrect glucose values is based only on following the diabetes diet. The remaining patients may require inclusion of insulin, however, one should bear in mind the high risk of hypoglycemia in such patients. If conservative treatment is insufficient, and a given patient reports abdominal pain, analgesic treatment should be conducted according to the analgesic ladder recommended by WHO [48]. First, acetaminophen (paracetamol) or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) should be administered. In case of insufficient analgesic effect of paracetamol and ketoprofen in patients suffering from CP, drugs from the second level of the analgesic ladder, i.e. weak opioids should be used, out of which tramadol is characterized a unique way in which it works. If need be, strong opioids should be used as well. Moreover, adjuvant medicines may also be used as drugs originally used due to other medical indications than their analgesic effect, such as selective serotonin reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants, antiepileptic drugs, or tramadol due to its effects other than the opioid ones. In case of insufficiency of this procedure, in advanced CP or in CP complications endoscopic or surgical interventions may be necessary [59]. Interventional treatment is supposed to predominantly restore the correct outflow of pancreatic juice from the pancreatic duct. The major indicators for the endoscopic treatment include urolithiasis of the pancreatic duct, narrowing of the pancreatic duct, narrowing of the bile duct, as well as pancreatic

pseudocysts. Surgical procedures (resection, drainage or denervation) are performed in patients with CP with inflammatory enlargement of the head of the pancreas, in the case of persistent pain after other treatment options fail, as well as in suspected pancreatic cancer [79-81].

#### **4.2 Pharmacokinetics of paracetamol in patients with chronic pancreatitis.**

Pharmacol Rep. 2016; 68: 733-736 [publication 2]

Paracetamol is one of the most common and easily available analgesics. The drug belongs to the first step of the WHO analgesic ladder, which means that it is used mostly for pain relief in the case of mild or moderate pain. Changes in the digestive tract (both anatomical and functional) in CP patients may affect pharmacokinetics of the drugs administered orally [81]. Moreover, patients with CP often report alcohol abuse and smoking in the anamnesis, which may significantly affect also the process of elimination of medicinal substances, regardless of the way in which they are administered. In the paper „Pharmacokinetics of paracetamol in patients with chronic pancreatitis” [publication 2] pharmacokinetics (PK) of paracetamol after oral and intravenous administration in a group of 34 patients with CP hospitalized in the Department of Gastroenterology and Hepatology at Uniwersyteckie Centrum Kliniczne (UCK) in Gdańsk from November 2014 to July 2015. The study was approved by the local Bioethics Committee under Gdańsk Medical University (approval No NKBBN/488/2014).

The patients were divided into two groups:

- I – 17 patients who received a single dose of 1000 mg paracetamol (Paracetamol® Kabi 10mg/ml) by intravenous route (15-min infusion);
- II – 17 patients who received oral (Paracetamol® Polfa Łódź) at a dose 1000 mg (two tablets 2x 500 mg)

The mean values of anthropometric parameters in group I and II were as follows: (S ± SD): age  $46 \pm 14$  and  $48 \pm 10$  years old; BMI  $22,03 \pm 2.62$  i  $22,50 \pm 2.92$  kg/m<sup>2</sup>. In 8 patients included in the study group the values of alanine aminotransferase (ALAT) exceeded the reference values; 13 patients showed increased levels of aspartate aminotransferase (ASPAT). The calculated creatinine clearance (Cl<sub>CR</sub>) was reduced in 3 patients (<80ml/min), whereas in 17 patients it exceeded the upper limit of the reference values. Moreover, increased amylase values were found in 8 patients, and increased lipase values – in 19 patients. There were no cases of severe liver, kidney, and hear failure, acute

pancreatitis or presence of ethanol in the blood in the studied group. To determine the concentration of paracetamol, blood samples were collected from the patients 8 hours after administering the drug, both orally and intravenously.

The concentrations of paracetamol and its metabolite (glucuronide) in the plasma were assayed using the HPLC method with UV detection (HPLC-UV), through a HypersilODS<sup>®</sup> C18 column (5 µm particle size; 150 x 4,6 mm; λ 261 nm, mobile phase: Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0,05 M – acetonitrile 93:7, v/v pH=2,2) at the Department of Clinical Pharmacology and Biopharmacology of Poznań University of Medical Science. The results of validation which was conducted in accordance with the current EMA guidelines [82], confirmed that the applied method was linear, precise, and accurate. Next, based on non-compartmental pharmacokinetics, PK parameters of the analgesic and its glucuronide were calculated (WinNonlin<sup>®</sup> v. 6.3).

The key PK parameters of paracetamol in groups I and II were as follows, respectively: C<sub>max</sub>: 19.00 ± 4.50 and 9.26 ± 3,35 µg/mL; AUC<sub>0-t</sub>: 42.37 ± 13.92 and 36.68 ± 11,70 µg · h/mL, V<sub>d</sub>: 55.18 ± 14.10 and 100.43 ± 30.59 L; Cl: 26.32 ± 9.27 and 29.53 ± 7.96 L/h; t<sub>1/2kel</sub>: 2.04 ± 0.55 and 2.51 ± 1.11 h; MRT: 2.83 ± 0.62 and 4.81 ± 1.93 h; AUMC<sub>0-t</sub>: 94.61 ± 39.20 and 126.57 ± 48.69 µg · h<sup>2</sup>/mL. The key PK parameters of paracetamol glucuronide in groups I and II were as follows, respectively: C<sub>max</sub>: 16.56 ± 5.24 and 14.49 ± 3.19 µg/mL; AUC<sub>0-t</sub>: 87.83 ± 26.11 and 70.29 ± 21.04 µg · h/mL. The mean glucuronide/paracetamol ratios for AUC<sub>0-t</sub> after intravenous and oral drug administration were 2.38 ± 1.31 in group I and 1.99 ± 0.76 in group II. The high values of the coefficients of variation (CV%) for the calculated PK parameters for paracetamol and glucuronide are evidence of high inter-individual variability.

The mean maximum concentration of paracetamol in the analyzed CP patients after oral administration was only 9.26 ± 3.35 µg/ml, whereas in Shinod et al. in the healthy population it was 17.7 ± 3.3 µg/mL [83], and in Crome et al. – 23.9 ± 9.2 µg/mL [84]. Also the AUC<sub>0-t</sub> value was lower in the studied patients (36.68 ± 11.70 µg · h/mL) compared to the healthy volunteers (77.8 ± 13.7 µg · h/mL [83]). Maximum paracetamol concentration after oral administration is usually reached after 30-60 min, whereas in CP patients the mean t<sub>max</sub> was reached only after 2.16 ± 1.20 h, which may be the result of impaired motility of the digestive tract.

Moreover, based on the glucuronide/paracetamol ratios for AUC<sub>0-t</sub> after intravenous and oral administration in the analyzed group of patients (2.38 ± 1.31 and 1.99 ± 0.76 respectively) increased glucuronidation of the analgesic was demonstrated

[85]. In the healthy population the value of this factor is between 0.8 and 1.1 [83, 85]. Most of a paracetamol dose is metabolized through UDP- UDP-glucuronosyltransferase (UGT), which is a phase II biotransformation enzyme, leading to detoxification and excretion of xenobiotics. However, the UGT activity may change under the influence of the taken medicines or stimulants. In 76.5% of the CP patients who participated in the study, alcoholic CP was found. Moreover, 79.4% of the analyzed patients were smokers. In their study, Finley et al. demonstrated the induction of UGT in the case of chronic alcohol consumption, which may explain the increased glucuronidation in the analyzed CP patients [86]. According to the literature, smoking also induces UGT activity [87]. Moreover, both alcohol and cigarettes influence paracetamol metabolism via CYP2E1 induction [88]. Increased clearance of paracetamol in the analyzed patients after oral ( $29.53 \pm 7.96$  L/h) and intravenous ( $26.32 \pm 9.27$  L/h) administration compared to the healthy population (13.2 L/h) confirms this direction of changes [83]. Acheson et al. reached similar conclusions in their study of the pharmacokinetics of theophylline in CP patients [72].

The discussed study is not without limitations; the remaining paracetamol metabolites were not assayed and the analgesic effect was not evaluated. Although it was attempted to measure the concentrations of the sulfates of paracetamol and NAPQI, no satisfactory results of the validation of the applied analytical method were reached, therefore eventually only the concentrations of paracetamol and paracetamol glucuronide were analyzed. The demonstration of increased glucuronidation in the analyzed patients is especially significant in terms of drugs whose glucuronides have pharmacological activity and are responsible for adverse effects. Examples of such drugs include morphine or tamoxifen [89]. Atonilli et al. observed an increased synthesis of morphine-3-glucuronide (M3G) in a group of rats subjected to ethanol [90]. M3G has an antagonistic effect to the parent compound, which may result in hyperalgesia.

In the case of patients with alcoholic CP the intensification of the second phase of paracetamol metabolism in the form of more intense glucuronidation results in an increase in the production of the inactive metabolite, and a decrease in the concentration of the active form of the drug. In conclusion, in patients with CP analgesic therapy based only on paracetamol may be insufficient in terms of pain relief. Despite the fact that [publication 2] is based on a small group of patients, the safety of pharmacotherapy with the use of drugs which undergo metabolic changes through glucuronidation into active derivatives is worth underlining. The lack of the pharmacodynamic effect of paracetamol

during sampling resulted from the necessary additional analgesic treatment of those patients.

#### **4.3 Ketoprofen and tramadol pharmacokinetics in patients with chronic pancreatitis.** Eur Rev Med. Pharmacol Sci 2019; 23: 4044-4051 [publication 3]

In „Ketoprofen and tramadol pharmacokinetics in patients with chronic pancreatitis” [publication 3] pharmacokinetic parameters of ketoprofen and tramadol after oral administration in 36 CP patients hospitalized at the Department of Gastroenterology and Hepatology at Uniwersyteckie Centrum Kliniczne (UCK) in Gdańsk between February 2016 and September 2018 were evaluated. The study was approved by the local Bioethics Committee under Gdańsk Medical University (approval No NKBBN/221/2015 and NKBBN/552/2015-2016).

The patients were divided into two groups:

- I – 18 patients who received a single oral dose of 100 mg (2x50 mg) of ketoprofen (Ketonal<sup>®</sup> Sandoz GmbH);
- II – 18 patients who received a single oral dose of 100 mg (2x50 mg) of tramadol (Tramal<sup>®</sup> Stada).

The mean values of the anthropometric parameters in the patients from groups I and II were as follows, respectively (S ± SD): age 49 ± 13 and 47 ± 10 years; BMI 22.94 ± 6.17 and 24.61 ± 4.51 kg/m<sup>2</sup>. In 9 patients (25%) the ALAT values exceeded the recommended concentrations (< 55 U/L); in 10 patients (27.8%) the ASPAT values were above the norm (5-34 U/L). In 2 patients (5.6%) the calculated CL<sub>CR</sub> value were decreased, whereas in 4 patients (11.1%) they were increased. Amylase values exceeded the upper limit of the normal range (20-160 U/L) in 14 patients (38.9%). An increased lipase level (8-78 U/L) was observed in 21 patients (58.3%). None of the patients included in the study was diagnosed with acute pancreatitis, or severe heart, kidney, or liver failure. Moreover, none of the patients had ethanol detected in the blood.

Blood samples were collected for the analysis of ketoprofen concentration 8 hours after administering the drug, and for the analysis of tramadol (TRM) and its active metabolite O- desmethyltramadol (M1) – 12 hours after administering the drug.

The concentration of analytes in the plasma were measured by means of the validated high-performance liquid chromatography method with ultraviolet detection

(HPLC-UV) in the case of ketoprofen (Symmetry<sup>®</sup> column C18 3,5  $\mu\text{m}$ , 50 x 4,6 mm, internal standard: fenoprofen, mobile phase: 0.01M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  – acetonitrile (60:40, v/v), pH 3.5) [91] and fluorescence detection (HPLC-FLD) in the case of TRM and M1 (YMC-ODS<sup>®</sup> column, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 4,6 mm;  $\lambda_{\text{ex}}=275\text{nm}/\lambda_{\text{em}}=300\text{nm}$ ; internal standard: venlafaxine; mobile phase: 0,1  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ :ACN 7:3, v/v, pH=3,3) [92]. The assays were performed in the laboratory of the Department of Clinical Pharmacology and Biopharmacology of Poznań University of Medical Science. The results of validation of both methods confirmed that they were linear, precise, and accurate. Next the analysis of PK parameters was conducted with the noncompartmental method (WinNonlin<sup>®</sup> 8.1).

Key PK parameters for ketoprofen were as follows:  $C_{\text{max}}$   $3.41 \pm .32$  mg/L;  $t_{\text{max}}$   $1.94 \pm 1.25$  h;  $\text{AUC}_{0-\infty}$   $10.45 \pm 5.57$  mg·h/L;  $\text{AUC}_{0-t}$   $9.50 \pm 5.37$  mg·h/L;  $V_d/\text{kg}$   $0.71 \pm 0.58$  L/kg;  $V_d$   $53.58 \pm 54.26$  L;  $\text{Cl}/\text{kg}$   $0.199 \pm 0.165$  L/kg·h;  $\text{Cl}$   $14.64 \pm 13.02$  L/h;  $\text{MRT}_{0-t}$   $2.91 \pm 0.87$  h and  $\text{AUMC}_{0-t}$   $27.7 \pm 15.4$  mg·h<sup>2</sup>/L.

Key PK parameters for TRM and M1 were as follows:  $C_{\text{max}}$   $226.4 \pm 80.5$  and  $55.6 \pm 23.0$  ng/mL;  $t_{\text{max}}$   $1.78 \pm 0.73$  and  $2.67 \pm 1.19$  h;  $\text{AUC}_{0-\infty}$   $1903.3 \pm 874.8$  and  $790.4 \pm 512.4$   $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$ ;  $\text{AUC}_{0-t}$   $1452.7 \pm 565.8$  and  $454.6 \pm 200.2$   $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$ ;  $\text{MRT}_{0-t}$   $4.89 \pm 0.42$  and  $5.44 \pm 0.46$  h;  $\text{AUMC}_{0-t}$   $7175.4 \pm 3025.3$  and  $2517.9 \pm 1229.0$   $\mu\text{g}\cdot\text{h}^2/\text{L}$ . Moreover,  $\text{AUC}_{0-t}$  M1/ $\text{AUC}_{0-t}$  TRM and  $C_{\text{max}}$  M1/ $C_{\text{max}}$  TRM ratios, which indirectly indicate the level of drug oxidation with CYP2D6 isoenzyme, were as follows:  $0.31 \pm 0.35$  and  $0.25 \pm 0.29$ . An analysis of the drugs taken by the patients simultaneously excluded their inductive or inhibitory influence on CYP2D6. The high values of coefficient variation (CV%) for the calculated PK parameters for both drugs are evidence of high inter-individual variability.

[Publication 3] demonstrated reduced absorption of ketoprofen after oral administration in CP patients compared to healthy volunteers [93]. In the studied group of CP patients  $\text{AUC}_{0-\infty}$  was lower after administering ketoprofen ( $10.45 \pm 5.57$  mg·h/L) compared to the healthy population from the study conducted by Ishizaki et al. ( $21.91 \pm 1.57$  mg h/L), which may have a secondary result – reduced analgesic effect [93]. Moreover, in patients with CP lower  $C_{\text{max}}$  of ketoprofen was observed ( $3.41 \pm 2.32$  mg/L) compared to healthy volunteers (10.5 mg/L) [91]. Significantly higher  $V_d$  of ketoprofen in CP patients compared to the healthy volunteers from the study by Ishizaki et al. ( $0.71 \pm 0.58$  vs.  $0.100 \pm 0.007$  L/kg) may have resulted from hypoalbuminemia, which may develop in patients who abuse alcohol [93]. Because ketoprofen is a racemate, in the

follow-up to the study an evaluation of the pharmacokinetics of both enantiomers should be considered, especially the active S (+) enantiomer [94].

In most CP patients the maximum concentration of tramadol occurred within the therapeutic range, which conditions the analgesic effect (100-300 ng/mL) [95]. Moreover, the M1/TRM ratio for  $C_{\max}$  ( $0.25 \pm 0.29$ ) and  $AUC_{0-t}$  ( $0.31 \pm 0.35$ ) was comparable to other populations (M1/TRM  $AUC_{0-t} = 0.27$ ) [96]. The  $V_d$  value of tramadol was higher in the studied group compared to the population of both healthy women and men, which may have resulted from hypoalbuminemia, commonly co-occurring with CP [97]. In summary, due to the lack of changes in TRM metabolism into the active M1 metabolite and maintaining therapeutic concentration in the blood of the studied patients, tramadol administered orally seems to be an analgesic which does not require any dose modifications in CP patients.

The study is not without its limitations; the degree of pain relief after administering the analyzed analgesics was not evaluated. This is because in most of the studied patients it was necessary to use additional analgesia during the examination, which excluded a reliable evaluation of pain intensity. In the follow-up to the study measurements of the concentration of ketoprofen glucuronide should be included, especially in terms of the results of [publication 2], which demonstrated intensification of paracetamol glucuronidation. The HPLC method used for assays did not allow for conducting additional measurements of concentrations of the ketoprofen metabolite with required precision and accuracy.

## 5. Summary

Abdominal pain in patients suffering from CP significantly reduces their quality of life. Therefore, pharmacological analgotherapy is an important element of treating such patients. In order to achieve a more effective analgesic treatment, and thus improving the quality of life of CP patients, important pathophysiological deviations occurring in this group of patients should be considered. The present thesis indicates that due to the changes in the pharmacokinetics of drugs, oral administration of paracetamol or ketoprofen may be insufficient in CP patients. Contrary to paracetamol and ketoprofen, tramadol seems to be an analgesic which does not require any dose modifications. The results of the conducted studies demonstrate that CP patients require individualized



analgesic treatment, which requires treatment in specialized centers, where cooperation between a gastroenterologist and a clinical pharmacists is possible.

Consequently, further pharmacokinetic-pharmacodynamic studies conducted on larger groups of patients with CP, also for other drugs which are significant in this group of patients are required, in order to determine the changes occurring on each stage of what is happening to a given drug in the system.

## **6. Conclusions**

- 1) Research into the pharmacokinetics of paracetamol in CP patients demonstrated reduced maximal concentrations and total exposure to paracetamol, and intensification in phase II metabolism related to the process of the glucuronidation of the drug. Those changes may reduce the effectiveness of analgesic treatment in this group of patients.
- 2) Due to reduced concentrations of ketoprofen in the plasma in CP patients, reduced analgesic effect can be expected.
- 3) Based on the achieved pharmacokinetic parameters of tramadol and its active metabolite, O- desmethyltramadol, it can be concluded that in CP patients this analgesic does not require any dose modifications.

## 7. References

- [1] Tandan M, Reddy DN, Talukdar R, et al. Long-term clinical outcomes of extracorporeal shockwave lithotripsy in painful chronic calcific pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2013; 78(5): 726-733.
- [2] Dufour MC, Adamson MD. The epidemiology of alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas.* 2003; 27(4): 286-290.
- [3] Machicado JD, Rebours V, Yadav D. Epidemiology of Chronic Pancreatitis. *Pancreapedia: The Exocrine Pancreas Knowledge Base* 2016; 28.
- [4] Dzieniszewski J. Przewlekłe zapalenie trzustki, uwagi diagnostyczne i terapeutyczne. *Gastroenterologia w Codziennej Praktyce Lekarskiej* 2004; 7: 3-13.
- [5] Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, et al. English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: Definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol.* 2015; 53(12): 1447-1495.
- [6] Patel V, Willingham F. The Management of Chronic Pancreatitis. *Med Clin North Am.* 2019; 103(1): 153-162.
- [7] Hellerhoff KJ, Helmberger H 3rd, Rösch T, et al. Dynamic MR pancreatography after secretin administration: image quality and diagnostic accuracy. *AJR Am J Roentgenol.* 2002; 179(1): 121-129.
- [8] Manfredi R, Lucidi V, Gui B, et al. Idiopathic chronic pancreatitis in children: MR cholangiopancreatography after secretin administration. *Radiology.* 2002; 224(3): 675-682.
- [9] Issa Y, Kempeneers MA, van Santvoort HC, et al. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2017; 27(9): 3820-3844.
- [10] Graziani R, Tapparelli M, Malagò R, et al. The various imaging aspects of chronic pancreatitis. *JOP.* 2005; 6(1): 73-88.
- [11] Kadaj-Lipka R, Lipiński M, Adrych K, et al. Diagnostic and therapeutic recommendations for chronic pancreatitis. Recommendations of the Working Group of the Polish Society of Gastroenterology and the Polish Pancreas Club. *Prz Gastroenterol* 2018; 13(3): 167-181.

- [12] Fry LC, Mönkemüller K, Malfertheiner P. (2007). Diagnosis of chronic pancreatitis. *Am J Surg.* 2007; 194(4): 45-52.
- [13] Bornman PC, Botha JF, Ramos JM, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *S Afr Med J.* 2010; 100(12): 845-860.
- [14] Anaizi A, Hart PA, Conwell DL. Diagnosing chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2017; 62(7): 1713-1720.
- [15] Catalano MF, Sahai A, Levy M, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc.* 2009; 69(7): 1251-1261.
- [16] Kwon RS, Brugge WR. New advances in pancreatic imaging. *Curr Opin Gastroenterol.* 2005; 21(5): 561-567.
- [17] Dumonceau JM, Deprez PH, Jenssen C, et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline—Updated January 2017. *Endoscopy.* 2017; 49(7): 695-714.
- [18] Narkhede RA, Desai GS, Prasad PP, et al. Diagnosis and Management of Pancreatic Adenocarcinoma in the Background of Chronic Pancreatitis: Core Issues. *Dig Dis.* 2019; 37(4): 315-324.
- [19] Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification and new genetic developments. *Gastroenterology.* 2001; 120(3): 682-707.
- [20] Muniraj T, Yadav D, Abberbock JN, et al. Increased awareness enhances physician recognition of the role of smoking in chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2019; doi: 10.1016/j.pan.2019.02.009.
- [21] Maruyama K, Otsuki M. Incidence of alcoholic pancreatitis in Japanese alcoholics: Survey of male sobriety association members in Japan. *Pancreas.* 2007; 34(1): 63-65.
- [22] Johnson CD, Hosking S. National statistics for diet, alcohol consumption, and chronic pancreatitis in England and Wales, 1960–88. *Gut.* 1991; 32(11): 1401-1405.
- [23] Lühr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017; 5(2): 153-199.

- [24] Warshaw AL, Banks PA, Fernández-Del Castillo C. AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1998; 115(3): 765-776.
- [25] Olesen SS, Juel J, Nielsen AK, et al. Pain severity reduces life quality in chronic pancreatitis: implications for design of future outcome trials. *Pancreatology*. 2014; 14(6): 497-502.
- [26] Kuhlmann L, Olesen SS, Grønlund D, et al. Sensory testing can objectify pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2018; 18(4): 110-111.
- [27] Jurkowska G. Pain in chronic pancreatitis. *Postępy Nauk Medycznych* 2011; 3: 193-200.
- [28] Lieb JG 2nd, Forsmark CE. Review article: pain and chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29(7): 706-719.
- [29] Whitcomb D, Saloman J, Phillips A, et al. (123) Visceral Pain Mechanisms: Features of Constant Pain and Genetic Linkage in Chronic Pancreatitis Patients. *J Pain*. 2019; 20(4): S7.
- [30] Löhr JM, Haas SL, Lindgren F, et al. Conservative treatment of chronic pancreatitis. *Dig Dis*. 2013; 31(1): 43-50.
- [31] Terrace JD, Paterson HM, Garden OJ, et al. Results of decompression surgery for pain in chronic pancreatitis. *HPB (Oxford)*. 2007; 9(4): 308-311.
- [32] Ceyhan GO, Demir IE, Maak M, et al. Fate of nerves in chronic pancreatitis: Neural remodeling and pancreatic neuropathy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010; 24(3): 311-322.
- [33] Drewes AM, Gratkowski M, Sami SA, et al. Is the pain in chronic pancreatitis of neuropathic origin? Support from EEG studies during experimental pain. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(25): 4020-4027.
- [34] Dimcevski G, Sami SA, Funch-Jensen P, et al. Pain in chronic pancreatitis: the role of reorganization in the central nervous system. *Gastroenterology*. 2007; 132(4): 1546-1556.
- [35] Muthulingam J, Olesen SS, Hansen TM, et al. Progression of Structural Brain Changes in Patients With Chronic Pancreatitis and Its Association to Chronic Pain: A 7-Year Longitudinal Follow-up Study. *Pancreas*. 2018; 47(10): 1267-1276.

- [36] Witt H, Apte MV, Keim V, et al. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology*. 2007; 132(4): 1557-1573.
- [37] Drewes AM, Krarup AL, Detlefsen S, et al. Pain in chronic pancreatitis: the role of neuropathic pain mechanisms. *Gut*. 2008; 57(11): 1616-1627.
- [38] Liu L, Zhu Y, Noë M, et al. Neuronal transforming growth factor beta signaling via SMAD3 contributes to pain in animal models of chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018; 154(8): 2252-2265.
- [39] Feng QX, Wang W, Feng XY, et al. Astrocytic activation in thoracic spinal cord contributes to persistent pain in rat model of chronic pancreatitis. *Neuroscience*. 2010; 167(2): 501-509.
- [40] Demir IE, Friess H, Ceyhan GO. Neural plasticity in pancreatitis and pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12(11): 649–659.
- [41] Delhaye M, Van Steenberghe W, Csemeli E, et al. Belgian consensus on chronic pancreatitis in adults and children: Statements on diagnosis and nutritional, medical, and surgical treatment. *Acta Gastroenterol Belg*. 2014; 77(1): 47–65.
- [42] Jarosz M, Rychlik E. Dietary Antioxidants in Chronic Alcoholic Pancreatitis. Alcohol, Nutrition, and Health Consequences. *Nutrition and Health*. Humana Press, Totowa, NJ 2013: 341-356.
- [43] Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency: When is it indicated, what is the goal and how to do it? *Adv Med Sci*. 2011; 56(1): 1–5.
- [44] Löhr JM, Oliver MR, Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterol J*. 2013; 1(2): 79–83.
- [45] Côté GA, Yadav D, Slivka A, et al. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9(3): 266–273.
- [46] Tolstrup JS, Kristiansen L, Becker U, et al. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: A population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2009; 169(6): 603–609.

- [47] Maisonneuve P, Lowenfels AB, Müllhaupt B, et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut*. 2005; 54(4): 510–514.
- [48] Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA*. 1995; 274(23): 1870–1873.
- [49] Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm*. 2014; 71(1): 11-23.
- [50] Saliba SW, Marcotegui AR, Fortwängler E, et al. AM404, paracetamol metabolite, prevents prostaglandin synthesis in activated microglia by inhibiting COX activity. *J Neuroinflammation*. 2017; 14(1): 246.
- [51] Forrest JA, Clements JA, Prescott LF. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. *Clin Pharmacokinet*. 1982; 7(2): 93-107.
- [52] Jamali F, Brocks DR. Clinical pharmacokinetics of ketoprofen and its enantiomers. *Clin Pharmacokinet*. 1990; 19(3): 197-217.
- [53] Mayerle J, Hoffmeister A, Werner J, et al. Chronic pancreatitis—definition, etiology, investigation and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2013; 110(22): 387-393.
- [54] Wilder-Smith CH, Hill L, Osler W, et al. Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1999; 44(6): 1107–1116.
- [55] Niemann T, Madsen LG, Larsen S, et al. Opioid treatment of painful chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol*. 2000; 27(3): 235-240.
- [56] Gillen C, Haurand M, Kobelt DJ, et al. Affinity, potency and efficacy of tramadol and its metabolites at the cloned human  $\mu$ -opioid receptor. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2000; 362(2): 116-121.
- [57] Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 2007; 356(7): 676–684.
- [58] Dumonceau JM, Delhaye M, Tringali A, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy*. 2012; 44(8): 784–800.

- [59] Tringali A, Boskoski I, Costamagna G. The role of endoscopy in the therapy of chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008; 22(1): 145–165.
- [60] Guda NM, Partington S, Freeman ML. Extracorporeal shock wave lithotripsy in the management of chronic calcific pancreatitis: A meta-analysis. *JOP*. 2005; 6(1): 6–12.
- [61] Jiang L, Ning D, Cheng Q, et al. Endoscopic versus surgical drainage treatment of calcific chronic pancreatitis. *Int J Surg*. 2018; 54: 242-247.
- [62] Oh D, Lee JH, Song TJ, et al. Long-term outcomes of 6-mm diameter fully covered self-expandable metal stents in benign refractory pancreatic ductal stricture. *Dig Endosc*. 2018; 30(4): 508-515.
- [63] Bouwense SA, Kempeneers MA, van Santvoort HC, et al. Surgery in Chronic Pancreatitis: Indication, Timing and Procedures. *Visceral Med*. 2019; 35(2): 110-118.
- [64] Olesen AE, Brokjaer A, Fisher IW, et al. Pharmacological challenges in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(42): 7302-7307.
- [65] Pezzilli R. Chronic pancreatitis: maldigestion, intestinal ecology and intestinal inflammation. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(14): 1673-1676.
- [66] Bruno MJ, Haverkort EB, Tytgat GN, et al. Maldigestion associated with exocrine pancreatic insufficiency: implications of gastrointestinal physiology and properties of enzyme preparations for a cause-related and patient-tailored treatment. *Am J Gastroenterol*. 1995; 90(9): 1383-1393.
- [67] Mathias JR, Clench MH. Review: pathophysiology of diarrhea caused by bacterial overgrowth of the small intestine. *Am J Med Sci*. 1985; 289(6): 243-248.
- [68] Smith BS, Yogaratnam D, Levasseur-Franklin KE, et al. Introduction to drug pharmacokinetics in the critically ill patient. *Chest*. 2012; 141(5): 1327-1336.
- [69] Capurso G, Signoretti M, Archibugi L, et al. Systematic review and meta-analysis: small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis. *United European Gastroenterol J*. 2016; 4(5): 697-705.

- [70] Ni Chonchubhair HM, Bashir Y, Dobson M, et al. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in non-surgical patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency (PEI). *Pancreatology*. 2018; 18(4): 379-385.
- [71] Olesen AE, Olofsen E, Olesen SS, et al. The absorption profile of pregabalin in chronic pancreatitis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012; 111(6): 385-390.
- [72] Acheson DW, Hunt LP, Rose P, et al. Factors contributing to the accelerated clearance of theophylline and antipyrine in adults with exocrine pancreatic disease. *Clin Sci (Lond)*. 1989; 76(4): 377-385.
- [73] Chaloner C, Sandle LN, Mohan V, et al. Evidence for induction of cytochrome p-4501 in patients with Tropical Chronic Pancreatitis. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1990; 28(6): 235-240.
- [74] Andersen V, Sonne J, Larsen S. Antipyrine, oxazepam, and indocyanine green clearance in patients with chronic pancreatitis and healthy subjects. *Scand J Gastroenterol*. 1999; 34(8): 813-817.
- [75] Domínguez-Muñoz JE, Nieto L, Vilariño M, et al. Development and diagnostic accuracy of a breath test for pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2016; 45(2): 241-247.
- [76] Martínez J, Abad-González Á, Aparicio JR, et al. The Spanish Pancreatic Club recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: Part 1 (diagnosis). *Pancreatology*. 2013; 13(1): 8–17.
- [77] Mullady DK, Yadav D, Amann ST, et al. Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilisation in chronic pancreatitis: A prospective cohort study. *Gut*. 2011; 60(1): 77–84.
- [78] Cahen DL, Gouma DJ, Laramée P, et al. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2011; 141(5): 1690–1695.
- [79] Drewes AM, Bouwense SA, Campbell CM, et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2017; 17(5): 720-731.



- [80] Dumonceau JM, Delhaye M, Tringali A, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline—Updated August 2018. *Endoscopy*. 2019; 51(2): 179-193.
- [81] Casellas F, Guarner L, Vaquero E, et al. Hydrogen breath test with glucose in exocrine pancreatic insufficiency. *Pancreas*. 1998; 16(4): 481–486.
- [82] European Medicines Agency. 2011. Guideline on bioanalytical method validation. Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA/CHMP/EWP/192217/2009).
- [83] Shinoda S, Aoyama T, Aoyama Y, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in Japanese patients with chronic pain. *Biol Pharm Bull*. 2007; 30(1): 157-161.
- [84] Crome P, Rizeq M, George S, et al. Drug absorption may be delayed after stroke: results of the paracetamol absorption test. *Age ageing*. 2001; 30(5): 391-393.
- [85] Prescott LF, Critchley JA, Balali-Mood M, et al. Effects of microsomal enzyme induction on paracetamol metabolism in man. *Br J Clin Pharmacol*. 1981; 12(2): 149-153.
- [86] Finley BL, Ashley PJ, Neptune AG, et al. Substrate-selective induction of rabbit hepatic UDP-glucuronyltransferases by ethanol and other xenobiotics. *Biochem Pharmacol*. 1986; 35(17), 2875-2881.
- [87] Fleischmann R, Remmer H, Stärz U. Induction of cytochrome P-448 iso-enzymes and related glucuronyltransferases in the human liver by cigarette smoking. *Eur J Clin Pharmacol*. 1986; 30(4), 475-480.
- [88] Desai HD, Seabolt J, Jann MW. Smoking in patients receiving psychotropic medications. *CNS Drugs* 2001; 15(6), 469-494.
- [89] Mróz A, Mazerska Z. Glucuronidation of antitumor therapeutics—detoxification, mechanism of resistance or prodrug formation? *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2015; 69: 1462-1477.
- [90] Antonilli L, Petecchia E, Caprioli D, et al. Effect of repeated administrations of heroin, naltrexone, methadone, and alcohol on morphine glucuronidation in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005; 182(1): 58-64.

- [91] Roda A, Sabatini L, Mirasoli M, et al. Bioavailability of a new ketoprofen formulation for once-daily oral administration. *Int J Pharm.* 2002; 241(1): 165-172.
- [92] Rouini MR, Ardakani YH, Soltani F, et al. Development and validation of a rapid HPLC method for simultaneous determination of tramadol, and its two main metabolites in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2006; 830(2): 207-211.
- [93] Ishizaki T, Sasaki T, Suganuma T, et al. Pharmacokinetics of ketoprofen following single oral, intramuscular and rectal doses and after repeated oral administration. *Eur J Clin Pharmacol.* 1980; 18(5): 407-414.
- [94] Głównka 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 Metab Pharmacokinet.* 2011 Sep;36(3):167-73.
- [95] Michaud K, Augsburger M, Romain N, et al. Fatal overdose of tramadol and alprazolam. *Forensic Sci Int.* 1999; 105(3): 185-189.
- [96] Garcia Quetglas E, Azanza JR, Cardenas E, et al. Stereoselective pharmacokinetic analysis of tramadol and its main phase I metabolites in healthy subjects after intravenous and oral administration of racemic tramadol. *Biopharm Drug Dispos.* 2007; 28(1): 19-33.
- [97] Ardakani YH, Rouini MR. Pharmacokinetics of tramadol and its three main metabolites in healthy male and female volunteers. *Biopharm Drug Dispos.* 2007; 28(9): 527-534.