

Michał Graczyk¹, Zbigniew Zylicz²¹Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Polska²Dove House Hospice, Hull, Wielka Brytania

Co powinniśmy wiedzieć o stosowaniu leków opioidowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek?

Streszczenie

Łagodzenie objawów schorzenia, zwłaszcza bólu, jest ważne w różnych sytuacjach klinicznych, w tym w przewlekłej chorobie nerek. Aby dobrze kontrolować objawy u chorych z niewydolnością narządów, należy właściwie dobrać leki, a także dawkować je precyzyjnie. Tylko w ten sposób można uniknąć działań niepożądanych powstających przy kumulacji samego preparatu lub jego metabolitu. Dawki leków trzeba dostosowywać do zmieniającej się czynności nerek. W opiece paliatywnej stosunkowo rzadko stosuje się jednocześnie wiele preparatów (w wyjątkowych sytuacjach klinicznych), niektóre zaś podaje się w sposób niekonwencjonalny. Sprzyja to występowaniu objawów ubocznych. Lekarze powinni uświadomić chorych o możliwości pojawienia się działań niepożądanych, ponieważ nie można w tym zakresie polegać tylko na informacjach dołączanych do opakowań leków. W niniejszym artykule szczegółowo omówiono stosowanie opioidów w zwalczaniu bólu u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Słowa kluczowe: opioidy, przewlekła choroba nerek, hemodializa

Wprowadzenie

Pacjenci z różnie nasiloną chorobą nerek cierpią z powodu wielu dolegliwości i zespołów bólowych, które wiążą się z chorobami kości (osteodystrofia nerkowa, osteomalacja), neuropatią mocznicową lub bezpośrednio ze schorzeniami nerek (wielotorbielowość nerek). Częstość występowania bólu u tych pacjentów nie jest istotnie niższa niż w chorobach nowotworowych. Zwykle bólu tego nie leczy się w ogóle albo leczy w sposób niewystarczający. Podstawą terapii, także w chorobach nerek, jest stosowanie środków farmakologicznych. Wybór leku powinien zależeć od rodzaju bólu, jego natężenia, cza-

su trwania leczenia, potencjalnych działań niepożądanych oraz od możliwości wystąpienia interakcji z innymi przyjmowanymi preparatami [1].

Światowym standardem podawania leków przeciwbólowych i wspomagających leczenie bólu stał się algorytm opracowany w 1986 roku przez Komisję Ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia. Według tego algorytmu leki podzielono na trzy grupy różniące się siłą i mechanizmem działania przeciwbólowego, stanowiące kolejne stopnie tak zwanej drabiny analgetycznej. Przyjmowanie leków niezależnie od stopnia drabiny analgetycznej może wiązać się z wystąpieniem działań niepożądanych, zwłaszcza u chorych z przewlekłą chorobą nerek.

Adres do korespondencji: lek. Michał Graczyk
Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej
Collegium Medicum w Bydgoszczy, UMK w Toruniu
e-mail: kizoppal@cm.umk.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2007, 1, 2, 54–60
Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

Najczęstszymi problemami związanymi z terapią bólu jest zbyt długie odwlekanie zamiany jednego leku na inny i przejście na wyższy stopień drabiny analgetycznej. Innym problemem jest tendencja do przekraczania dawek terapeutycznych w celu opóźnienia momentu włączenia silnego opioidu. Taki sposób postępowania nie jest właściwy, gdyż słabe opioidy, podobnie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), powodują tak zwany efekt pułapowy (*ceiling effect*). Zwiększanie dawek jest skuteczne tylko w pewnym przedziale dawkowania, powyżej którego działanie przeciwbólowe leku pozostaje niezmienione, podczas gdy nasilają się objawy uboczne. Silne opioidy nie wykazują takiego efektu wysycenia, dlatego też stanowią ostatni szczebel drabiny analgetycznej. U niektórych chorych, zwłaszcza wyniszczonych i w podeszłym wieku, z niewydolnością wątroby lub nerek leki należy dawkować bardzo ostrożnie i zastosować się do zasady „*start low — go slow*”, co oznacza, że leczenie zaczyna się od małej dawki, którą zwykle powoli się zwiększa [2].

Leki nieopiodowe

Działania paracetamolu i NLPZ jako nieopiodowych leków pierwszego szczebla drabiny analgetycznej nie omówiono dokładnie w niniejszej pracy. Paracetamol jest analgetykiem z wyboru w przypadku bólów o małym i średnim natężeniu u pacjentów we wczesnych stadiach przewlekłej choroby nerek. Należy zwrócić uwagę na rekomendacje *National Kidney Foundation* z 1996 roku, ponieważ wskazują na potencjalną nefrotoksyczność paracetamolu. Nie wyklucza się również, że stosowanie tego leku może prowadzić do przewlekłej choroby nerek. Można go jednak zalecać pacjentom, którzy nie tolerują NLPZ. Uwzględniając powyższe informacje oraz brak działań niepożądanych paracetamolu, chociażby ze strony przewodu pokarmowego, można stwierdzić, że lek ten stanowi odpowiedni preparat w terapii bólu u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek [1].

Częstość występowania działań niepożądanych ze strony nerek przy zastosowaniu leków z grupy NLPZ jest niewielka (1–5%), ale do najczęstszych należą: redukcja nerkowego przepływu krwi, a przez to filtracji kłębuszkowej, zmniejszone wydalanie sodu oraz potasu. Te zaburzenia funkcji nerek mogą objawiać się retencją płynów, obrzękami, nadciśnieniem i hiperkaliemią. Inne, rzadziej pojawiające się objawy nefrotoksyczności zanotowane podczas przyjmowania NLPZ nie wiążą się z ekspresją cyklooksygenazy lub syntezą prostaglandyn. Obejmują one ostre śródmiąższowe zapalenie nerek, któremu może towarzyszyć zapalenie

kłębuszków nerkowych lub proteinuria, a nawet zespół nerczycowy, przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek, martwicę brodawek nerkowych i ostrą niewydolność nerek. W tych stanach, a nawet przy ich podejrzeniu wskazane jest przerwanie leczenia NLPZ. Nefrotoksyczność koksycybów jest prawdopodobnie taka sama, jak innych, niewybiórczych NLPZ, chociaż zapalenie nerek i związane z tym powikłania w przypadku tej grupy pacjentów rzadko się opisuje. W medycynie paliatywnej leki z tej grupy stosuje się niezbyt często, ponieważ uważa się, że działają one słabiej analgetycznie w bólu nowotworowym [3].

Leki opiodowe

Słabe opioidy — kodeina i tramadol

Kodeina i tramadol należą do drugiego stopnia drabiny analgetycznej. Kodeina (3-metoksymorfina) jest metylową pochodną morfiny, prolekiem słabo działającym na receptor opioidowy. Około 10% dawki jest metabolizowane w wątrobie do morfiny, przy udziale polimorficznego enzymu CYP2D6 (który nie występuje u około 10% osób rasy białej, co może być przyczyną jego nieskuteczności u tych chorych). Z kolei 1% populacji mogą stanowić osoby szybko metabolizujące leki i u tych pacjentów kodeina może być o wiele szybciej metabolizowana do morfiny i powodować zatrucie lub nawet śmierć. Kodeina jest 10-krotnie słabsza od morfiny [4]. Badania nad farmakokinetyką leku dowodzą, że eliminacja (okres półtrwania) kodeiny jest znacząco wydłużona u pacjentów dializowanych. Wśród osób z przewlekłą chorobą nerek otrzymujących kodeinę widoczny był przede wszystkim niekorzystny wpływ na centralny układ nerwowy (objawy niepożądane ze strony centralnego układu nerwowego) [1].

Tramadol to syntetyczny analgetyk o właściwościach agonisty opioidowego, który hamuje również wychwyty noradrenaliny i serotoniny, co prawdopodobnie pobudza układ zstępującego hamowania bólu. Lek ten może zatem działać przeciwbólowo w dwóch różnych miejscach [4]. Dostępność biologiczna tramadolu po podaniu doustnym wynosi około 70%. Lek jest metabolizowany w wątrobie do O-desmetylotramadolu — aktywnego metabolitu, którego siła działania przewyższa 2–4-krotnie lek wyjściowy. O-desmetylotramadol jest następnie przekształcany w nieaktywne metabolity wydalane przez nerki. Okres półtrwania tramadolu wynosi 5–6 godzin, aktywnego metabolitu — 7,5 godziny; wydłuża się u osób ze zmniejszoną filtracją kłębuszkową (GFR, *glomerular filtration rate*) [1, 5]. Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego nie

zaleca się równoczesnego podawania tramadolu z lekami przeciwdepresyjnymi selektywnie blokującymi wychwyt zwrotny serotoniny (fluoksetyna, paroksetyna). Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że tramadol jest lekiem dobrze tolerowanym, a jeśli występowały działania niepożądane, były miernie nasilone i dotyczyły głównie ośrodkowego układu nerwowego. Do przedawkowania leku i zatrucia dochodzi rzadko, choć dawka wywołująca objawy jest bardzo zróżnicowana i zależy od indywidualnego poziomu tolerancji, stopnia wydolności nerek i wątroby, a także interakcji z innymi preparatami. Podobnie jak w przypadku kodeiny osoby szybko metabolizujące leki mogą odczuwać działanie toksyczne leku już przy bardzo małych dawkach. Należy zatem zwrócić uwagę na dawkowanie tramadolu u chorych z niewydolnością nerek (opisano przypadek depresji ośrodka oddechowego u 75-letniego mężczyzny z niewydolnością nerek, którą stwierdzono 3 dni po zwiększeniu dobowej dawki leku z 300 mg do 400 mg) [1, 6].

W metabolizmie tramadolu uczestniczą dwa narządy (wątroba i nerki). Przy podaniu doustnym 86% leku jest metabolizowane w wątrobie, a 90% wydalane przez nerki. Podstawowe wskazania do modyfikacji dawkowania leku stanowią niewydolność nerek i wątroby, a dodatkowe — wiek pacjenta (u osób powyżej 75 rż. zmniejsza się wydolność nerek i wątroby). W tych przypadkach konieczne jest wydłużenie odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami leku do 8 lub 12 godzin. W schyłkowym stadium przewlekłej choroby nerek maksymalna dawka nie powinna przekraczać 50 mg 2 razy dziennie [1]. W przypadku skrajnej niewydolności tych narządów (klirens kreatyniny < 10 ml/min lub marskość wątroby) podawanie tramadolu jest przeciwwskazane. Tramadol w dawkach terapeutycznych nie wpływa niekorzystnie na parametry hemodynamiczne nerek. Nie ma danych o potencjalnej nefrotoksyczności leku.

Silne opioidy

Morfinę — modelowy opioid, do którego porównuje się właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne innych leków z tej grupy — wyizolowano z opium w 1806 roku. Jest ona jego najważniejszym składnikiem — stanowi 9–17% całkowitej masy. Zalecana jest przez Światową Organizację Zdrowia oraz Europejskie Towarzystwo Opieki Paliatywnej jako lek pierwszego rzutu w terapii silnych bólów nowotworowych. Podstawowym miejscem metabolizowania morfiny jest wątroba, a do dalszych, choć także istotnych klinicznie należą: ściana jelita cienkiego, nerki i centralny układ nerwowy. Uszkodzenie czynności wątroby nie zakłóca jednak

w znamienny sposób procesu metabolizmu morfiny. Do głównych metabolitów, powstających w procesie glukuronizacji, zalicza się morfino-3-glukuronian (M3G) i morfino-6-glukuronian (M6G). Pozostałe metabolity o mniejszym znaczeniu klinicznym, to między innymi normorfina, kodeina, eterowy siarczan morfiny oraz morfino-3,6-glukuronian. Po podaniu dożylnym 15% leku jest wydalane w postaci M6G, 55% w postaci M3G, a 10% w postaci niezmiennionej morfiny. Najważniejszym metabolitem wykazującym działanie analgetyczne jest M6G [1, 5]. Morfina jest dostępna w postaci tabletek długodziałających oraz form o natychmiastowym uwalnianiu (tabletki, roztwór wodny). Tę drugą formę wykorzystuje się głównie na początku leczenia, przy ustalaniu odpowiedniej dawki oraz w terapii bólów przebijających. U chorych wyniszczonych, w starszym wieku, z uszkodzoną wątrobą lub nerkami należy zachować szczególną ostrożność i postępować według zasady „*start low — go slow*”. Zdarza się, że początkowo lek jest dobrze znoszony, a z czasem przestaje być przez chorego tolerowany. Pojawiające się wówczas działania niepożądane mogą wynikać z pogarszającej się miarę postępu choroby wydolności wątroby lub nerek. Zwiększanie dawki opioidów może wywołać nadmierną senność czy nawet utratę przytomności, co u chorych z upośledzoną funkcją nerek może być przyczyną odwodnienia. Niewydolne nerki nie są w stanie usunąć nagromadzonych w organizmie metabolitów morfiny, co może prowadzić do zatrucia. Objawy przedawkowania sygnalizują użycie zbyt dużej dawki opioidu, lecz także mogą być symptomem niewydolności nerek [7]. Nieprawidłowa czynność nerek istotnie wpływa na wydalanie metabolitów i ich stężenie w surowicy. W przypadku niewydolności nerek dochodzi do kumulacji M6G i M3G, przy niewielkim wzroście stężenia morfiny. Zdaniem wielu autorów kumulacja metabolitów stanowi główną przyczynę wystąpienia działań niepożądanych. W praktyce u pacjentów w zaawansowanym okresie choroby nowotworowej rzadko określa się klirens kreatyniny, ponieważ zwykle jest to trudne lub wręcz niemożliwe (np. w przypadku chorej z przetoką pęcherzowo-pochwową). Jednak podwyższona wartość kreatyniny wskazuje na konieczność ścisłego monitorowania chorego, zwiększenia odstępów między dawkami krótkodziałającej morfiny (np. co 6 lub co 8 godzin zamiast dawkowania co 4 godziny), zamienny sposobu podawania leku z doustnej na podskórną (co wiąże się z mniejszą ilością metabolitów morfiny) lub zamiany morfiny na inny lek opioidowy, wydalany przede wszystkim drogą jelitową (np. metadon). Ważne jest również zachowanie prawidłowe-

go nawodnienia oraz jak najlepszej diurezy [5]. Nie istnieją dane dotyczące stosowania preparatów morfiny o powolnym uwalnianiu u osób w różnych stadiach przewlekłej choroby nerek. Można przyjąć, że dokonując zamiany z preparatów krótkodziałających na długodziałające, całkowita dobową dawkę leku powinna pozostać taka sama i być podzielona na 2 lub 3 mniejsze dawki (co 8 lub 12 godzin) [1]. W wielu jednak przypadkach bezpieczniej jest stosować wstrzyknięcia lub podawać preparat doustnie co 4 godziny lub rzadziej. W ten sposób można szybciej zareagować na pierwsze objawy przedawkowania i zatrucia.

Wpływ czynności nerek na wydalanie morfiny był przedmiotem dyskusji. W dwóch starszych pracach na temat nerkowego wydalania morfiny nie zaobserwowano różnicy między pacjentami z prawidłową czynnością nerek i chorymi z niewydolnością tych narządów. Natomiast w badaniach z ostatnich lat, obejmujących osoby ze szczątkową czynnością nerek i wymagające dializy otrzewnowej, nerkowe wydalanie morfiny okazało się bardzo małe. Klirens M3G i M6G był proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Badanie to dotyczyło pacjentów otrzymujących morfinę doustnie lub podskórnie jednorazowo lub w powtarzanych dawkach. Kilka pomiarów obejmujących duże grupy pacjentów potwierdziło związek pomiędzy wzrostem kreatyniny a narastaniem stężenia metabolitów w surowicy przy prawidłowej dawce leku i stosunku metabolitów do morfiny. Również wtedy, gdy podawano M6G pacjentom z zaburzeniem funkcji nerek, klirens był niższy, a okres półtrwania dłuższy niż w grupie kontrolnej. W konsekwencji kumulacji M3G i M6G u osób z upośledzoną czynnością nerek mogą wystąpić objawy niepożądane (np. depresja ośrodka oddechowego, nadmierna sedacja, skurcze miokloniczne). Klirens M3G i M6G, a także prawdopodobnie morfiny zależy od funkcji nerek, więc w przypadku jej upośledzenia można stwierdzić objawy kliniczne przedawkowania i zatrucia [8].

Morfina zwiększa siłę mięśnia wypieracza i zwiera pęcherza, wywołując odpowiednio uczucie parcia na mocz oraz utrudnienie oddawania moczu. Hamuje również uwalnianie hormonu wazopresyny i przez to zmniejsza wydalanie moczu [9].

Fentanyl, syntetyczny i krótkodziałający opioid, około 100-krotnie silniejszy od morfiny, podobnie jak ona jest czystym agonistą receptorów opioidowych. Jest metabolizowany w wątrobie, a w mniejszym stopniu również w nerkach. W odróżnieniu od morfiny, metabolity fentanylu są nieaktywne. Fentanyl często stosuje się w zwalczaniu bólów nowotworowych. Dzięki małej masie cząsteczkowej, du-

żej sile działania i rozpuszczalności w tłuszczach można go podawać przezskórnie (TTS, *transdermal therapeutic system*). Dostępność biologiczna leku stosowanego przezskórnie wynosi średnio 92%. Lek ten jest wydalany z moczem w postaci niezmienionej (w ilości nieprzekraczającej 10% dawki), a pozostałą część stanowią metabolity. Okres półtrwania fentanylu po podaniu dożylnym wynosi 6–8 godzin, po odklejeniu plastra — 12–24 godzin.

Mimo że fentanyl ulega biotransformacji do nieaktywnych metabolitów, ich klirens może być zmieniony u osób z zaawansowaną, przewlekłą niewydolnością nerek. U tych pacjentów nierzadko obserwuje się nadmierną senność i depresję ośrodka oddechowego [1].

Buprenorfina jest syntetycznym opioidem, częściowym agonistą receptora opioidowego μ i wyróżnia się dużą zdolnością do wiązania z nim, ale słabiej niż morfina. W pewnych dawkach lek ten może działać antagonistycznie na receptor kappa. Efekt pułapowy występuje tylko w przypadku dużych dawek, rzadko stosowanych w badaniach klinicznych. Równoważna dawka buprenorfiny (dawka ekwianalgetyczna) jest 60–100-krotnie mniejsza od morfiny i jest bardzo podobna do fentanylu [8]. Buprenorfina jest metabolizowana w wątrobie i wydalana głównie przez przewód pokarmowy jako niezmieniony lek lub przez nerki w postaci metabolitów. Zaburzenia czynności nerek i wątroby umiarkowanego stopnia nie powodują konieczności zmiany dawki. Należy jednak przeprowadzić dalsze badania dotyczące tego zagadnienia. Dostępność biologiczna buprenorfiny po podaniu podjęzykowym wynosi 50% i zmniejsza się do 15%, jeżeli lek zostanie połknięty. Dostępność biologiczna po podaniu przezskórnym wynosi także około 50%.

Początek działania po podaniu podjęzykowym następuje po 15–30 minutach, a efekt utrzymuje się 6–9 godzin. Obecnie dostępny jest system transdermalny — po zastosowaniu buprenorfiny w postaci plastra przezskórnego początek działania obserwuje się po 12–24 godzinach i utrzymuje się ono przez 3–4 dni [5]. Leczenie buprenorfiną podawaną przezskórnie nie jest przeciwwskazane u chorych z niewydolnością nerek [10].

Metadon jest syntetycznym lekiem opioidowym o dużej (80%) biodostępności po podaniu doustnym oraz długim czasie działania (nawet do 24 godzin przy długotrwałym podawaniu). Długi okres półtrwania (5–75 godzin), możliwość kumulacji tkankowej oraz osobnicze odmienności w farmakokinetyce sprawiają, że lek należy dawkować indywidualnie. Leczenie trzeba rozpocząć na oddziale i powinien je kontrolować zespół specjalistów. Od lat sto-

Tabela 1. Modyfikacja dawki morfiny i metadonu w zależności od filtracji kłębuszkowej [14]

| Filtracja kłębuszkowa [ml/min] | Dawka morfiny (% normy) | Dawka metadonu (% normy) |
|--------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 20–50 | 75 | 100 |
| 10–20 | 50 | 100 |
| < 10 | 25 | 50 |

suje się metadon jako alternatywny lek przeciwbólowy w przypadku nieskuteczności innych opioidów lub rozwinięcia tolerancji na ich działanie [12].

Metadon jest metabolizowany w wątrobie do kilku nieaktywnych metabolitów oraz wydalany przez układ moczowy (25–50%) i przewód pokarmowy (10–45%) z kałem. Nieprawidłowa czynność nerek i wątroby nie wpływa na czas eliminacji leku z ustroju. W przypadku anurii lek ten jest wydalany prawie w całości przez przewód pokarmowy [13]. Metadon można zatem względnie bezpiecznie stosować u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Niektórzy autorzy zalecają zmniejszenie dawki metadonu o 50% u chorych, u których stężenie kreatyniny przekracza 700 $\mu\text{mol/l}$ (~ 8 mg/dl; tab. 1) [5, 12–14].

Metadon wydaje się być lekiem bezpiecznym u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Można go stosować, zachowując ostrożność, u chorych przewlekle hemodializowanych. Początkowa dawka powinna być mała i modyfikowana w trakcie leczenia (wydłużanie odstępów między dawkami lub zmniejszanie dawek leku). Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym metadonu jest nadmierna senność — wówczas można zredukować dobową dawkę leku. W badaniu oceniającym jego skuteczność i objawy niepożądane u chorych przewlekle hemodializowanych średnia początkowa dawka doustna metadonu wynosiła $\sim 5,5$ mg/d. (2–9 mg/d.). Skuteczność analgetyczną leku obserwowano po 6–12 godzinach od jego przyjęcia. Najczęstszym wczesnym objawem niepożądanym była senność, w pojedynczych przypadkach świąd skóry i nudności bez towarzyszących wymiotów [15].

W Polsce metadon stosowano z dobrym skutkiem u pacjentów z guzami głowy i szyi, rakiem płuc i szyjki macicy (w większości przypadków bóle o charakterze pleksopatii) oraz u osób z nieprawidłową czynnością nerek [5].

Oksykodon — lek, który niebawem ma się pojawić na polskim rynku — to pochodna kodeiny, o sile działania przeciwbólowego porównywalnej z morfiną. Głównymi metabolitami oksykodonu są noroksykodon i oksymorfon, wydalany w mniej niż 10% w formie niezmięnionej z moczem. Badania nad farmakokinetyką leku sugerują, że okres jego półtrwania jest znacząco wydłużony u pacjentów w schyłkowym okresie choroby nerek [1]. U osób z prze-

wlekłą chorobą nerek oksykodon powinno się stosować ostrożnie i w zmniejszonej dawce.

Lekiem stosowanym w przypadku przedawkowania opioidów jest nalokson.

Analgetyki a dializoterapia

Niesteroidowe leki przeciwpalne

Kwas acetylosalicylowy i NLPZ poprzez zdolność do hamowania syntezy prostaglandyn mogą powodować nefrotoksyczność, szczególnie jeżeli nerki starają się kompensować hipowolemię, co samo w sobie może być przyczyną niewydolności nerek. W przypadku ustabilizowanej już niewydolności nerek mechanizm ten odgrywa mniejszą rolę. Leki te zwykle są metabolizowane w wątrobie, a ich metabolity usuwane przez nerki. U osób z niewydolnością nerek nie trzeba zmieniać odstępów w dawkowaniu leków. U pacjentów z łagodną dysfunkcją nerek dawki powinny się zmniejszać, a u chorych z umiarkowaną do ciężkiej niewydolności nerek — w zasadzie unikać NLPZ. Usuwane następuje przez hemodializę, ale nie przez dializę otrzewnową. Ibuprofen, indometacyna i naproksen nie są usuwane przez hemodializę, a diklofenak, ketonal i piroksikam prawdopodobnie także trudno usunąć za pomocą hemodializy. Inhibitory COX-2 to stosunkowo nowe preparaty, dlatego nie ma badań, których wyniki sugerowałyby zmianę dawki tych leków u pacjentów z niewydolnością nerek. Wiadomo natomiast, że preparaty te zwiększały ryzyko wystąpienia incydentów naczyniowych, co było główną przyczyną wycofania kilku preparatów z rynku farmaceutycznego [16].

Opioidy

Morfina i szereg innych opioidów łączą się z kwasem glukuronowym w wątrobie. Z kolei glukuroniany wydalone są przez nerki. Dobrze udokumentowano, że efekt działania większości opioidów i ich metabolitów u chorych z niewydolnością nerek może być nadmierny i wydłużony, co prowadzi do neurotoksyczności lub depresji ośrodka oddechowego. W takich sytuacjach zaleca się zmniejszenie dawek opioidów.

Tramadol metabolizowany jest w wątrobie i wydalany w 90% przez nerki. U osób z przewlekłą chorobą nerek zaleca się zmniejszanie dawki leku oraz wydłuża-

nie odstępu między kolejnymi dawkami do 12 godzin (chorzy z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min). Tylko 7% tramadolu jest usuwane po 4 godzinach dializy, dlatego hemodializy i hemofiltracji nie stosuje się w leczeniu ostrego zatrucia tramadolem [17].

Toksyczność morfiny może być spowodowana kumulacją M3G i M6G. Morfina jest usuwana podczas hemodializy, ale nie obserwuje się tego zjawiska w czasie dializy otrzewnowej. Podczas trwania hemodializy lub po jej zakończeniu można stwierdzić niekiedy pogorszenie kontroli bólu. Jeśli ból jest dobrze kontrolowany, a bóle incydentalne wymagają podawania doustnej morfiny w roztworze wodnym lub w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, dodatkową dawkę należy prawdopodobnie zastosować podczas trwania dializy lub zaraz po jej zakończeniu. Następną planowaną dawkę (zgodnie z „regułą zegarka”) powinno się przesunąć w czasie, co pozwoli uniknąć toksyczności spowodowanej podwójną dawką. U pacjentów przyjmujących doustnie morfinę o kontrolowanym uwalnianiu poziom terapeutyczny ustala się powtórnie po kilku godzinach [17]. Z tych powodów u chorych przewlekle hemodializowanych powinno się unikać stosowania morfiny w leczeniu bólu przewlekłego i wybierać lek bezpieczniejszy, zapewniający stałe stężenie terapeutyczne podczas całego zabiegu hemodializy.

Fentanyl jako lipofilny opioid o nieaktywnych metabolitach uważa się za bezpieczniejszy w stosowaniu niż morfina w przewlekłej chorobie nerek, przynajmniej w przypadku krótkotrwałego podawania tych leków. Przewlekła choroba nerek nie powinna zmieniać farmakodynamiki fentanylu stosowanego w postaci plastra lub we wlewie. Niektóre kumulujące się metabolity są nieaktywne i nietoksyczne. Nie wiadomo, czy fentanyl jest usuwany podczas hemodializy lub dializy otrzewnowej. Nie istnieją badania dotyczące chorych dializowanych, jednak opisano pojedyncze przypadki sugerujące, że morfina została usunięta podczas hemodializy, zaś fentanyl nie [1]. Warto zwrócić uwagę na pojedyncze doniesienie sugerujące, że jeden z rodzajów filtrów dializacyjnych (CT 190) pozwala na usunięcie fentanylu poprzez adsorbcję na swojej powierzchni [13].

Opisywaną zmienność farmakokinetyki fentanylu podawanego chorym, którym przeszczepiono nerkę, próbuje się tłumaczyć współistniejącą dysfunkcją wątroby lub zaburzeniami gospodarki białkowej [18].

Buprenorfina wydaje się być bezpieczna u pacjentów hemodializowanych. W badaniu przeprowadzonym u 10 pacjentów w średnim wieku 63 lat, którzy otrzymywali przynajmniej przez tydzień buprenorfinę przezskórnie w postaci plastra, oceniano wpływ

hemodializy na obecność buprenorfiny i jej metabolitu — norbuprenorfiny w okresie schyłkowej choroby nerek. Badano próbki krwi bezpośrednio przed hemodializą i natychmiast po jej zakończeniu, oceniając stężenie buprenorfiny i norbuprenorfiny. Średnie stężenie buprenorfiny w osoczu przed hemodializą wynosiło 0,16 ng/ml, a po zabiegu — 0,23 ng/ml. Nie zaobserwowano żadnych różnic w kontroli bólu przed hemodializą i po jej zakończeniu. Wyniki tego badania wskazują na brak wzrostu stężenia obu związków w surowicy u pacjentów hemodializowanych poddanych przezskórnej terapii buprenorfiną (do dawki 70 µg/h). U 3 osób stwierdzono średnio nasilone działania niepożądane (nudności, poty) [11].

Metadon jest lipofilny, dobrze wiąże się z białkami osocza (60–90%), a także ma dużą objętość dystrybucji i prawdopodobnie tylko dlatego mniej niż 1% jego dobowej dawki jest usuwany w trakcie hemodializy lub dializy otrzewnowej [13, 17]. Dializa nie powinna zatem istotnie wpływać na stężenie metadonu we krwi, dzięki czemu nie zachodzi potrzeba podawania dodatkowych jego dawek podczas hemodializy lub po jej zakończeniu, co ułatwia stabilną kontrolę bólu u chorych dializowanych.

Nie ma laboratoryjnych czy klinicznych dowodów potwierdzających kumulację zarówno metadonu, jak i jego metabolitów, co sugeruje, że lek ten można stosować w przewlekłej chorobie nerek.

Oksykodon ma dużą objętość dystrybucji i jest całkowicie rozpuszczalny w wodzie. Nie ma danych dotyczących oksykodonu i jego metabolitów podczas zabiegu dializy, ale fizykochemiczne właściwości leku wskazują, że może być w pewnym stopniu usuwany. Zaleca się jednak unikania stosowania tego leku u chorych dializowanych.

Antagoniści opioidów — nalokson i naltrekson — są metabolizowane przez wątrobę, ale nie ma danych na temat stosowania w przewlekłych chorobach nerek ze względu na zmienne dawki lub usuwanie przez dializy [17].

Wnioski

Pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w różnych stadiach w zależności od filtracji kłębuszkowej powinno się leczyć przeciwbólowo ze szczególną ostrożnością. Wybór odpowiedniego preparatu, zwłaszcza silnego opioidu, zależy od wielu czynników: farmakokinetyki leku, możliwości monitorowania terapii oraz od doświadczenia lekarza. Szczególną grupę pacjentów stanowią chorzy przewlekle dializowani (filtracja kłębuszkowa < 15 ml/min), u których zastosowanie leków opioidowych w dużej mierze należy dostosować nie tylko do stopnia upo-

śledzenia filtracji kłębuszkowej, ale także do stopnia usuwania leku z ustroju podczas zabiegu dializy.

Za „bezpieczniejsze” opioidy u chorych z przewlekłą chorobą nerek uznaje się głównie fentanyl oraz metadon. Buprenorfina, która przy umiarkowanym zmniejszeniu filtracji kłębuszkowej nie wymaga modyfikacji dawki, jako lek lipofilny, o bardzo podobnej sile działania do fentanylu, może znaleźć miejsce wśród leków opioidowych stosowanych w terapii bólu w tej populacji chorych.

Większość opioidów stosowanych w leczeniu bólu przewlekłego u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek powinno się podawać w zmniejszonej dawce albo należy wydłużyć odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami. W przypadku morfiny metabolizowanej w wątrobie i wydalanej przez nerki aktywne metabolity mogą się kumulować u chorych z zaburzeniami czynności nerek. Natomiast buprenorfinę, wydalaną głównie przez przewód pokarmowy, można stosować w normalnej dawce u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, a także u chorych hemodializowanych w dawkach do 70 µg/h, kiedy jej farmakokinetyka wydaje się niezmienna.

U osób leczonych morfiną hemodializa może powodować nasilenie lub powrót bólu podczas zabiegu lub bezpośrednio po jego zakończeniu, co stanowi niewątpliwie utrudnienie terapii. Lekiem z wyboru w takiej sytuacji prawdopodobnie jest metadon, który podczas hemodializy oraz ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej jest usuwany tylko w nieznacznym stopniu.

Piśmiennictwo

1. Kurella M., Bennett W.M., Chertow G.M. Analgesia in patients with ERDS: a review of available evidence. *Am. J. Dis.* 2003; 42: 217–228.
2. de Walden-Gałuszko K. Filozofia postępowania w opiece paliatywnej. W: de Walden-Gałuszko K. red. *Podstawy opieki paliatywnej*. PZWL, Warszawa 2004: 11–19.
3. DeMaria A.N., Weir M.R., Coxibs-Beyond G.I. Tract: renal and cardiovascular issues. *J. Pain Sym. Manage* 2003; 25: 41–49.
4. Rowbotham D.J. Ból przewlekły. *Vademecum lekarza praktyka*. Via Medica, Gdańsk 2003: 27–37.
5. Likar R. Efficacy and safety of a buprenorphine-containing transdermal patch with 4 days wearing time compared to an application period of 3 days. 4th International Conference on Pain Control and Regional Anaesthesia. Cape Town, Nov. 18–22, 2005.
6. Leppert W., Łuczak J. Rola tramadolu w leczeniu bólu nowotworowego. *Polska Medycyna Paliatywna* 2002; 1: 93–105.
7. Polskie Towarzystwo Badania Bólu i Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce. Wytuczne postępowania w bólu przewlekłym. *Leczenie bólu przewlekłego*. PZWL, Warszawa 2003: 39–82.
8. Andersen G., Christurp L., Sjorgen P. i wsp. Relationship among morphine metabolism, pain and side effects. *J. Pain Sym. Manage* 2003; 25: 77–78.
9. Przewłocki R. Przegląd metod uśmierzenia i leczenia bólu. *Farmakoterapia*. W: Dobrogowski J., Wordliczek J. red. *Medycyna bólu*. PZWL, Warszawa 2004: 311–349.
10. Evans H.C., Easthope S.E. Transdermal buprenorphine. *Drugs* 2003; 63: 1999–2010.
11. Filitz J., Griessinger N., Sittl R., Likar R., Schuttler J., Koppert W. Effects of intermittent hemodialysis on buprenorphine and norbuprenorphine plasma concentrations in chronic pain patients treated with transdermal buprenorphine. *Eur. J. Pain* 2006; 10: 743–748.
12. Krajnik M., Żylicz Z. Metadon w leczeniu bólu nowotworowego. *Polska Medycyna Paliatywna* 2002; 1: 15–22.
13. Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J. Pain Sym. Manage* 2004; 28: 497–504.
14. Bunn R., Ashley C. *The renal drug handbook*. Radcliffe Medical Press, Oxford 1999.
15. Graczyk M., Krajnik M., Stróżecki P., Manitus J. Ocena skuteczności przeciwbólowej i działań niepożądanych metadonu u hemodializowanych pacjentów. *Polska Medycyna Paliatywna* 2006; 5: 167–172.
16. Broadbent A. Palliation and chronic renal failure: non-opioid medication dosage guidelines. *Progr. Palliat. Care* 2003; 11: 59–61.
17. Broadbent A. Palliation and renal failure: opioid and other palliative medications — dosage guidelines. *Progr. Palliat. Care* 2003; 11: 183–190.
18. Koehntop D.E., Rodman J.H. Fentanyl pharmacokinetics in patients undergoing renal transplantation. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 746–752.