

## Stosowanie leków opioidowych u pacjentów z niewydolnością nerek i wątroby

### *Using of opioids in patients with renal and hepatic failure*

**Danuta Szkutnik-Fiedler, Patrycja Kaznowska, Edyta Szalek, Edmund Grześkowiak**

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

#### Streszczenie

W pracy przedstawiono zagadnienia dotyczące wpływu niewydolności nerek i wątroby na farmakokinetykę leków opioidowych. Opisane zostały zasady stosowania opioidów u pacjentów z niewydolnością tych narządów oraz u pacjentów dializowanych. (*Farm Współ 2010; 3: 117-123*)

*Słowa kluczowe: ból, opioidy, niewydolność nerek, choroby wątroby*

#### Summary

In this article the effect of renal and hepatic failure on the pharmacokinetics of opioids is reviewed. This review describes management of using of opioids in patients with renal and hepatic dysfunction, and in dialysis patients. (*Farm Współ 2010; 3: 117-123*)

*Keywords: pain, opioids, renal failure, hepatic diseases*

#### Wstęp

Profil farmakokinetyczny leku zależy m.in. od stanu czynnościowego narządów uczestniczących w biotransformacji i wydalaniu leku i/lub jego metabolitów. W sposób szczególny na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem opioidowych leków przeciwbólowych, narażeni są pacjenci z upośledzeniem funkcji metabolicznej wątroby i funkcji wydalniczej nerek. Odpowiednio prowadzona analgezja (indywidualne schematy dawkowania leków opioidowych) u tych chorych minimalizuje ryzyko występowania powikłań [1,2].

#### Stosowanie leków opioidowych w chorobach wątroby

Wątroba jest głównym miejscem biotransformacji większości opioidów (Tabela 1), dlatego w charakterystykach produktów leczniczych leków opioidowych bardzo często zamieszczana jest informacja, aby leki

te stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością wątroby [3].

Wydolność metaboliczna wątroby obniża się fizjologicznie wraz z wiekiem, chociaż może ulec pogorszeniu niezależnie od wieku, w wyniku różnych chorób o odmiennym patomechanizmie. Przykładowo są to choroby wirusowe, zarówno ostre, jak i przewlekłe (*Hepatitis B i C*), cholestaza i schorzenia dróg żółciowych, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, choroby metaboliczne (stłuszczenie), pierwotne i wtórne nowotwory. Zasadniczy wpływ na stan wydolności metabolicznej wątroby ma też nadużywanie alkoholu (marskość alkoholowa). Oddziaływanie schorzeń wątroby na wartość klirensu wątrobowego leku jest uzależnione od ich etiologii i stadium choroby, ale także od klirensu wewnętrznego leku (opioidy o wysokim lub niskim klirensie wewnętrznym). Na ekstrakcję wątrobową leku ma wpływ zarówno aktywność enzymów mikrosomalnych, jak i przepływ krwi przez wątrobę oraz stopień związania leku z białkami krwi [4].

Tabela 1. Wpływ upośledzonej funkcji wątroby na farmakokinetykę wybranych leków opioidowych [5]

Opioid	T <sub>1/2</sub>	Stężenie metabolitów w osoczu	Uwagi
Morfina	↑	↓	M6G ↓
Oksykodon	↑	↑	-
Hydromorfon	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Fentanyl TD	↑	Brak danych	-
Buprenorfina TD	↑	↓	Metabolity o małej aktywności
Metadon	↑	Brak danych	Brak danych

T<sub>1/2</sub> - biologiczny okres półtrwania; M6G - 6-β-glukuronian morfiny; TD (transdermal) - przezskórny

W przypadku zalecania któregośkolwiek z opioidów należy zawsze rozważyć modyfikację dawkowania (zmniejszenie dawki i/lub wydłużenie przedziału dawkowania) u osób z upośledzoną funkcją wątroby [5]. Niezwykle trudne jest dokonanie oceny stopnia dysfunkcji tego narządu. Zazwyczaj, w celu oceny stopnia niewydolności wątroby, bierze się pod uwagę: poziom transaminaz, całkowite stężenie albumin oraz stężenie bilirubiny całkowitej we krwi, a także wskaźnik protrombinowy i obecność/stopień zaawansowania wodobrzusza i encefalopatii wątrobowej (metoda Child-Pugha). Wykazano też, że aktywność izoenzymu CYP2C19 u pacjentów z upośledzoną funkcją wątroby jest istotnie obniżona, podczas gdy reakcje katalizowane przez izoenzym CYP2D6 są z reguły na poziomie prawidłowym, aż do momentu wystąpienia syndromu wątrobowo-nerkowego [4].

**Kodeina** z reguły nie jest zalecana u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby, z uwagi na zmniejszony metabolizm leku (zmniejszona aktywność cytochromu P450). Mniejszy metabolizm kodeiny oznacza mniejsze stężenie aktywnego metabolitu – morfiny i brak lub słaby efekt przeciwbólowy [4].

**Tramadol** ulega I fazie biotransformacji przy współdziałaniu izoenzymów CYP2D6, CYP2B6 oraz CYP3A4, po czym metabolity ulegają sprzężaniu i wydaleniowi z organizmu drogą nerkową. U chorych z zaawansowaną marskością wątroby zaleca się zmniejszenie dawki leku o połowę i wydłużenie przedziałów dawkowania z powodu obniżenia klirensu wątrobowego, co może powodować wzrost stężenia tramadolu w surowicy krwi i pojawienie się działań niepożądanych [4].

**Morfina** jest metabolizowana w wątrobie do morfino-3-glukuronianu (M-3-G) i morfino-6-glukuronianu (M-6-G). Glukuronidacja przeprowadzana jest przy udziale katalizatorów, jakimi są UDP-GT 2BT i UDP-GT 1A3. Morfina charaktery-

zuje się wysokim klirensiem wątrobowym i zmienną osobniczo biodostępnością, która wynosi od 18 do 69%. Wykazano, że u pacjentów z marskością wątroby biodostępność morfiny wzrasta, obniża się klirens nerkowy oraz wydłuża czas eliminacji opioidu, zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym. Stosowanie morfiny może nasilać objawy encefalopatii u pacjentów z marskością wątroby. U tych chorych morfinę należy wdrażać w dawkach o połowę mniejszych, niż są zalecane u osób z prawidłową czynnością wątroby oraz należy wydłużać przedziały między kolejnymi podaniami. Podyktowane jest to nie tylko zmianami farmakokinetycznymi morfiny, ale również zwiększoną wrażliwością centralnego układu nerwowego na substancje opioidowe u pacjentów z niewydolnością wątroby [3,4,6].

**Oksykodon** ulega biotransformacji przy udziale izoenzymów CYP3A4 i CYP2D6. Udowodniono, że u pacjentów w zaawansowanych stadiach chorób wątroby przed przeszczepem, średni biologiczny okres półtrwania oksykodonu wynosił 13,9 godzin. Natomiast po wykonaniu przeszczepu wątroby u tych chorych zaobserwowano znaczące obniżenie T<sub>1/2</sub> opioidu do 3,4 godzin [4]. Wykazano także, że u pacjentów z niewydolnością wątroby maksymalne stężenie oksykodonu w osoczu i jego głównego metabolitu, noroksykodonu, jest zwiększone odpowiednio o 50% i 20%. Z kolei biodostępność leku wzrasta odpowiednio o 95% i 65% [3]. Dlatego stosowanie oksykodonu u pacjentów z niewydolnością wątroby wymaga najczęściej zmniejszenia dawki i wydłużenia przerw między kolejnymi podaniami [4].

**Fentanyl** jest opioidem otrzymywanym syntetycznie, a siła jego działania jest około 100 razy większa niż morfiny. Metabolizowany jest w bardzo szybkim tempie (w ponad 80% do nieaktywnych metabolitów) przez wątrobę do norfentanylu, co potwierdza obecność metabolitów w surowicy już

Tabela 2. Wpływ niewydolności wątroby na metabolizm opioidów [3]

Opioid	Zaburzenia czynności wątroby
Morfina	Zaleca się zmniejszenie dawki
Kodeina	Zaleca się zmniejszenie dawki
Hydrokodon	Najczęściej podawany w skojarzeniu z paracetamolem, dlatego podczas leczenia zaleca się monitorowanie funkcji wątroby
Oksykodon	Zaleca się zmniejszenie dawki
Metadon	Zaleca się zmniejszenie dawki u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby
Tramadol	Farmakokinetyka znacząco zmieniona u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby
Fentanyl	Korekta dawki z reguły nie jest konieczna
Hydromorfon	Zaleca się zmniejszenie dawki
Oksymorfon	Przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby

w drugiej minucie od przyjęcia leku. Przemiana fentanylu z udziałem CYP3A4 może być zahamowana przez inhibitory tego izoenzymu, z czym wiąże się potencjalna toksyczność leku. Natomiast substancje wzmagające aktywność CYP3A4 spowodują obniżenie analgezji i potrzebę zwiększenia dawki opioidu. Udowodniono, że podczas stosowania fentanylu i sufentanylu, u pacjentów z marskością wątroby nie zmieniały się okres półtrwania i klirens całkowity leku. Przeciwnie reagowali pacjenci z marskością alkoholową, u których do wywołania znieczulenia stosowano alfentanyl. Zauważono u nich znacznie dłuższy okres półtrwania fentanylu i podwyższone stężenie wolnej frakcji leku we krwi w porównaniu do osób z niewydolnością wątroby [4].

**Buprenorfina** ulega znaczącej biotransformacji w wątrobie, konsekwencją czego po podaniu doustnym jej biodostępność wynosi 5%. W związku z tym stosowana jest w postaci parenteralnej, podjęzykowej lub transdermalnej. W metabolizmie buprenorfiny uczestniczą izoenzymy CYP3A4 (przemiana 65% buprenorfiny), CYP2C8 (przemiana 30% buprenorfiny), CYP3A5 oraz CYP3A7. Z uwagi na możliwość zmniejszenia aktywności izoenzymu CYP3A4 u chorych z ciężką dysfunkcją wątroby, zaleca się stosowanie małych dawek buprenorfiny i częste monitorowanie efektów klinicznych [4].

**Metadon** jest metabolizowany, głównie w wątrobie, do nieaktywnego metabolitu. Chociaż badania wskazują na brak konieczności modyfikowania dawkowania u pacjentów z uszkodzoną wątrobą, to zaleca się raczej unikać podawania tego leku pacjentom, szczególnie z ciężkimi uszkodzeniami wątroby, z powodu kumulacji leku [4].

U pacjentów z ciężkim upośledzeniem funkcji wątroby, analgetyki opioidowe charakteryzujące się

wysokim klirensiem wątrobowym (morfina, oksykodon, fentanyl, buprenorfina), mogą ulegać akumulacji, dlatego zawsze należy rozpatrzyć zmniejszenie dawek i wydłużenie przerw między kolejnymi podaniami. Z kolei opioidy wykazujące właściwości proleku, takie jak kodeina i tramadol, u osób z ciężką niewydolnością wątroby raczej nie powinny być stosowane w praktyce klinicznej, z powodu trudnej do przewidzenia farmakokinetyki [4,5].

### Stosowanie leków opioidowych w niewydolności nerek

Częstość występowania niewydolności nerek zwiększa się znacznie z wiekiem, czego odzwierciedleniem są pojawiające się stopniowo zmiany anatomiczne: zmniejszenie całkowitej masy nerek o 25-40% w wieku 80-90 lat (przeciętnie o 1/3 pomiędzy 50. a 90. rokiem życia), istotne zmniejszenie liczby kłębuszków (nefronów) przypadających na jedną nerkę oraz zwiększenie się objętości pojedynczego kłębuszka. W obrębie kłębuszka dochodzi do proliferacji komórek mezangialnych oraz przyrostu macierzy *mesangium* i, niezależnie od współistniejącej patologii (np. nadciśnienia tętniczego), dochodzi do stwardnienia pewnego odsetka kłębuszków. W wieku 40. lat odsetek stwardniałych kłębuszków może wynosić < 5%, natomiast w wieku 80 lat od 10 do 40%. Utrata nefronów kory zewnętrznej jest głównym powodem zmniejszenia całkowitej wartości filtracji kłębuszkowej (ang. *glomerular filtration rate* - GFR). Wskaźnik filtracji kłębuszkowej ulega stopniowemu zmniejszeniu średnio o 0,75-0,9 ml/min/rok po 30.-35. roku życia, a po 55.-60. roku życia nawet powyżej 1 ml/min/rok (Tabela 3) [3,7,8].

Tabela 3. Średnia szacowana wartość GFR w zależności od wieku [9]

Wiek (lata)	Średnia wartość GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
20-29	116
30-39	107
40-49	99
50-59	93
60-69	85
70+	75

Oceny wydajności filtracji kłębuszkowej dokonuje się na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy, które najczęściej oblicza się według równania Cockcrofta-Gaulta:

$$eGFR = \frac{(140 - \text{wiek}) \times \text{masa ciała (kg)}}{\text{stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)} \times 72} \times 0,85 \text{ u kobiet}$$

lub skróconego wzoru MDRD (ang. *Modification of Diet in Renal Disease Study Group* - MDRD):

$$eGFR = 186,3 \times Pk^{-1,14} \times \text{wiek}^{-0,203} \times 0,724 \text{ u kobiet i/lub} \times 1,21 \text{ u Afroamerykanów}$$

Podane wzory uwzględniają różnice płciowe, masę ciała oraz wiek, a także rasę w przypadku MDRD [10]. Ponadto można korzystać ze specjalnych kalkulatorów do obliczania GFR, które są dostępne na portalach internetowych (np. [www.kidney.org](http://www.kidney.org)).

Pacjenci z niewydolnością nerek często cierpią na zespoły bólowe, które mogą być spowodowane chorobami kości (osteodystrofia nerkowa, osteomalacja),

neuropatią mocznicową lub bezpośrednio ze schorzeniami nerek (wielotorbielowatość nerek) [11].

Do najczęstszych przyczyn występowania przewlekłej choroby nerek należy nefropatia cukrzycowa, która wraz z nefropatią nadciśnieniową stanowią nawet do 60% przyczyn ogółu przypadków schyłkowej niewydolności nerek u pacjentów po 65. roku życia [7].

Stosowanie leków przeciwbólowych rozpoczyna się z uwzględnieniem drabiny analgetycznej, jednak zbyt długie odwlekanie przejścia na wyższy stopień drabiny analgetycznej może spowodować przekraczanie dawek i wywołanie efektu pułapowego. Oznacza to, iż działanie leku pozostaje na stałym poziomie, podczas gdy mogą ulec nasileniu objawy niepożądane [11]. Ponadto, należy pamiętać, że zmniejszona czynność nerek u chorego wpływa na farmakokinetykę opioidów i konieczność zmiany dawkowania (zmniejszenia dawek i/lub wydłużenia przedziałów dawkowania) [12]. Biologiczny okres półtrwania aktywnego leku i metabolitów jest wydłużony w przypadku większości leków opioidowych. Dlatego zaleca się zmniejszenie dawek, wydłużenie czasu między kolejnymi dawkami i monitorowanie klirensu kreatyniny [6]. W tabeli 4. przedstawione jest zalecane dawkowanie wybranych leków opioidowych w zależności od stopnia wydolności nerek.

**Morfina.** Klirens morfiny tylko nieznacznie zmniejsza się u pacjentów z niewydolnością nerek, lecz klirens jego metabolitów M6G (glukuronid-6-morfiny) i M3G (glukuronid-3-morfiny) zmniejsza się diametralnie. Kumulacja glukuronidów morfiny u chorych z niewydolnością nerek związana jest z poważnymi działaniami niepożądanymi, w tym depresją oddechową, sedacją, nudnościami i wymiotami [3]. Biologiczny okres półtr-

Tabela 4. Wybrane leki opioidowe stosowane w terapii bólu – zalecane dawkowanie u osób dorosłych z niewydolnością nerek [13-17]

Opioid	GFR >50 ml/min		GFR 10-50 ml/min	GFR <10ml/min
	Dawka (mg)	Zalecana dawka (% dawki stosowanej u pacjenta zdrowego)		
Kodeina	30-60 mg	100%	75%	50%
Fentanyl	0,2-0,6 mg	100%	75%	50%
Metadon	2,5-10 mg	100%	100%	50-75%
Morfina	20-25 mg	100%	50-75%	25-50%
Pentazocyna	50 mg	100%	75%	50%
Petydyna	50-100 mg	100%	75%	50%
Sufentanyl	Dawka indywidualna	100%	100%	100%
Oksykodon	5-10 mg	100%	50%	Nie podawać
Butorfanol	2 mg	100%	75%	50%

Tabela 5. Modyfikacja dawki morfiny i metadonu w zależności od wartości GFR [11]

GFR [ml/min]	Dawka morfiny (% dawki stosowanej u pacjenta zdrowego)	Dawka metadonu (% dawki stosowanej u pacjenta zdrowego)
20-50	75%	100%
10-20	50%	100%
<10	25%	50%

wania glukuronidu-6-morfiny, który wywiera silniejsze działanie przeciwbólne od morfiny, w schyłkowej niewydolności nerek wynosi 50 godzin, podczas gdy u pacjentów z prawidłową czynnością nerek okres ten wynosi od 3. do 5. godzin [18]. Ponadto, u osób z zaburzeniem czynności nerek, po podaniu morfiny stwierdzano długotrwałe zahamowanie czynności oddechowej o ciężkim przebiegu [19]. Z uwagi na opisane zmiany, u pacjentów z niewydolnością nerek zaleca się zwiększenie przedziałów dawkowania morfiny krótkodziałającej (np. co 6 lub co 8 godzin, zamiast co 4 godziny), zamiany sposobu podawania leku z doustnej na podskórną (co wiąże się ze zmniejszonym stężeniem metabolitów morfiny we krwi) lub zamiany morfiny na inny lek opioidowy, np. metadon [11].

**Fentanyl** jest metabolizowany w wątrobie (>99%) oraz w mniejszym stopniu w nerkach do nieaktywnych farmakologicznie metabolitów [20]. Wykazano, że po podaniu dożylnym fentanylu u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek, klirens nerkowy opioidu uległ zmniejszeniu. Po podaniu doustnym biodostępność fentanylu może zwiększyć się, a klirens ogólnoustrojowy zmniejsza się, co może skutkować nasilonym i dłuższym efektem działania [21,22]. W wielu przypadkach obserwuje się nadmierną senność i depresję ośrodka oddechowego [11]. U pacjentów z niewydolnością nerek i/lub wątroby w leczeniu bólu przewlekłego zalecane są przezskórne preparaty fentanylu.

**Metadon** metabolizowany jest w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, a następnie wydalany drogą nerkową (25-50%) i z kałem (10-45%). Upośledzona 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. Z tego powodu metadon można względnie bezpiecznie stosować u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, aczkolwiek zaleca się zmniejszenie dawki o połowę u chorych, u których stężenie kreatyniny w surowicy krwi przekracza 8 mg/dl (Tabele: 5 i 6) [11].

**Buprenorfina.** Dwie trzecie podanej dawki leku w ogóle nie podlega przemianie metabolicznej, a pozostała część jest metabolizowana w wątrobie, gdzie

trzema najważniejszymi metabolitami są: norbuprenorfina, buprenorfino-3-glukuronian i glukuronian norbuprenorfiny [6]. Stwierdzono, że stężenie głównego metabolitu buprenorfiny - norbuprenorfiny we krwi, może ulec podwyższeniu podczas ciągłego wlewu dożylnego buprenorfiny u pacjentów z niewydolnością nerek. Jednakże siła działania oraz powinowactwo do receptorów opioidowych tego metabolitu jest znacznie niższa niż związku macierzystego [12]. Około 2/3 dawki buprenorfiny jest eliminowane przez układ żółciowy z kałem, natomiast metabolity są eliminowane przez układ żółciowy i nerki. Zaledwie 1% podanej dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmięnionej. Wykazano, iż całkowita ekspozycja nerek na metabolity buprenorfiny jest bardzo mała [6,23]. Zatem lek ten można stosować w dawce niezmięnionej u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek, a także u chorych hemodializowanych w dawkach do 70 µg/h, ponieważ farmakokinetyka buprenorfiny nie ulega zmianie [11].

**Tramadol.** Po podaniu doustnym 86% leku jest metabolizowane w wątrobie, a 90% jest wydalane przez nerki. Biologiczny okres półtrwania tramadolu wynosi 5,6 godzin, natomiast jego aktywnego metabolitu 7,5 godziny, jednak czas ten ulega wydłużeniu u osób ze zmniejszoną filtracją kłębuszkową. W związku z powyższym, u pacjentów z niewydolnością nerek, konieczne jest wydłużenie odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami leku do 8 lub 12 godzin. W przypadku, gdy klirens kreatyniny wynosi poniżej 30 ml/min, nie należy przekraczać dawki 200 mg na dobę. W schyłkowym stadium przewlekłej choroby nerek maksymalna dawka nie powinna przekraczać 50 mg 2 razy na dobę. Natomiast u pacjentów ze skrajną niewydolnością (klirens kreatyniny < 10 ml/min) podawanie tramadolu jest przeciwwskazane [11,24].

**Oksykodon.** W upośledzonej czynności nerek dochodzi do zwiększenia stężenia oksykodonu i noroksykodonu odpowiednio o około 50% i 20%. Choć niewydolność nerek wpływa istotnie na zmiany poziomów stężeń oksykodonu we krwi, bardziej niż w przypadku morfiny, to niezaobserwowano występowania znacznie podwyższonych wartości stężeń aktywnego

Tabela 6. Wpływ upośledzonej czynności nerek na właściwości farmakokinetyczne opioidów [6]

Opioid	Niewydolność nerek		Uwagi
	T <sub>1/2</sub>	Stężenie metabolitów w surowicy	
Morfina	↑	↑↑	↑ metabolitów morfiny może doprowadzić do wystąpienia działań niepożądanych, łącznie z depresją oddechową
Oksykodon	↑	↑	Obniżony klirens oksykodonu i metabolitów
Hydromorfon	↑	↑↑	Opisano kumulację metabolitów
Fentanyl TD	↑	↑	Obniżony klirens nerkowy u osób starszych
Buprenorfina	=	=	Nie zaobserwowano istotnych klinicznych zmian
Metadon	↑	↑	Dostępne wyłącznie prace kazuistyczne

Tabela 7. Zalecane stosowanie wybranych opioidów u pacjentów dializowanych [14,15,20]

Opioid	Stosowanie	Komentarz
Morfina	Nie stosować, ew. podawać z dużą ostrożnością i monitorować pacjenta	Morfina i jej metabolity są usuwane podczas dializy, ale istnieje ryzyko kumulacji metabolitów pomiędzy sesjami dializ
Hydromorfon	Podawać z ostrożnością i monitorować pacjenta	Macierzysty lek jest częściowo usuwany podczas dializy, ale istnieje ryzyko kumulacji metabolitu
Oksykodon	Nie stosować	Brak danych
Kodeina	Nie stosować	Kodeina i jej metabolity mogą ulegać kumulacji powodując wystąpienie szeregu poważnych działań niepożądanych
Metadon	Bezpieczne stosowanie	Metabolity są nieaktywne farmakologicznie, ale należy podawać ostrożnie, gdyż metadon nie ulega dializie
Fentanyl	Bezpieczne stosowanie przez krótki okres czasu	Metabolity są nieaktywne farmakologicznie, ale należy podawać ostrożnie, gdyż fentanyl w niewielkim stopniu ulega dializie. Fentanyl może ulegać adsorpcji na filtry dializatora (należy niezwłocznie wymienić filtr lub, gdy nie jest to możliwe, zamienić fentanyl na metadon).
Petydyna	Nie stosować	Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych

metabolitu, który jest odpowiedzialny za występowanie działań niepożądanych [3]. Oksykodon i jego metabolity wydalane są z moczem i kałem. U pacjentów z niewydolnością nerek zalecaną dawką początkową jest 5 mg co 12 h [25].

Pacjenci przewlekle dializowani (GFR < 15 ml/min) stanowią szczególną grupę chorych, u których dostosowanie dawki zależy od stopnia upośledzenia filtracji kłębuszkowej oraz od stopnia usuwania leku z ustroju podczas dializy (Tabela 7).

W przypadku, gdy zostanie przedawkowany dany analgetyk opioidowy, stosuje się nalokson lub naltrekson, które są metabolizowane przez wątrobę, ale brak jest danych na temat dawkowania tych leków u pacjentów z przewlekłymi schorzeniami nerek [11].

### Podsumowując:

- W celu indywidualizacji leczenia, podczas ustalania schematu dawkowania opioidowych leków

przeciwbólowych, należy zawsze uwzględnić występowanie stanów patologicznych u pacjenta, m.in. niewydolności nerek i/lub wątroby, które mogą istotnie wpłynąć na farmakokinetykę leków.

- U pacjentów z niewydolnością nerek i/lub wątroby, należy modyfikować schematy dawkowania leków tj. zmniejszać dawki i/lub wydłużać przedziały dawkowania, odpowiednio do stanu czynnościowego tych narządów.

Adres do korespondencji:

Danuta Szkutnik-Fiedler  
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji  
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego  
w Poznaniu  
ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań  
Tel.: (+48 61) 66 87 853  
E-mail: d.szkutnik@wp.pl

**Piśmiennictwo**

1. Dobrogowski J, Mayzner-Zawadzka E, Drobnik L, Kusza K, Woroń J, Wordliczek J. Uśmierzenie bólu pooperacyjnego – zalecenia 2008. *Ból* 2008;9:9-22.
2. Jarosz J. Standardy postępowania w bólu przewlekłym. *Przew Lek* 2008;1:158-61.
3. Smith SH. Opioid Metabolism. *Mayo Clin Proc* 2009;84:613-24.
4. Jarosz J. Leczenie bólu nowotworowego małymi dawkami silnych opioidów po analgetykach nieopiodowych; Stosowanie opioidów u pacjentów z niewydolnością wątroby cierpiących z powodu bólu nowotworowego. Leczenie bólów nowotworowych. Jarosz J (red.). Warszawa: Wydawnictwo Anmedia; 2009.
5. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K i wsp. Opioidy i postępowanie w ciężkim bólu przewlekłym u osób starszych: konsensus międzynarodowego panelu ekspertów, ze szczególnym uwzględnieniem sześciu najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej opioidów z III stopnia drabiny analgetycznej według Światowej Organizacji Zdrowia (buprenorfina, fentanyl, hydromorfon, metadon, morfina, oksykodon). *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2009;3:40-66.
6. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K i wsp. Opioidy i postępowanie w ciężkim bólu przewlekłym u osób starszych: konsensus międzynarodowego panelu ekspertów, ze szczególnym uwzględnieniem sześciu najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej opioidów z III stopnia drabiny analgetycznej według Światowej Organizacji Zdrowia (buprenorfina, fentanyl, hydromorfon, metadon, morfina, oksykodon). *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2008;4(C):C1-C27.
7. Stompór T. Choroby nerek u osób w podeszłym wieku. *Przew Lek* 2006;10:78-7.
8. Wieczorowska-Tobis K, Grześkowiak E, Józwiak A. Zmiany metabolizmu leków w starzeniu oraz ich nasilenie w wybranych stanach chorobowych. *Farmakoterapia geriatryczna*. Warszawa: Wydawnictwo Akademia Medycyny; 2008. str. 53-66.
9. Stevens AL, Levey SA. Frequently asked questions about GFR estimates, National Kidney Foundation 2007, [http://www.kidney.org/professionals/cls/pdf/faq\\_gfr.pdf](http://www.kidney.org/professionals/cls/pdf/faq_gfr.pdf), data wejścia 23.05.2010.
10. Muszyńska A, Mastalerz-Migas A, Pokorna-Kałwak D, Steciwko A. Wczesne wykrywanie przewlekłej choroby nerek w praktyce lekarza rodzinnego. *Przew Lek* 2010;2:70-3.
11. Graczyk M, Zylicz Z. Co powinniśmy wiedzieć o stosowaniu leków opioidowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek? *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2007;1:54-60.
12. Likar R. Transdermal buprenorphine in the management of persistent pain – safety aspects. *Ther Clin Risk Manag* 2006;2:115-25.
13. Sięnkowska-Magoń M, Grzesiak J, Leoe J i wsp. Leczenie bólu u chorych z zaawansowaną postacią raka nerki. *Farmakoterapia i techniki inwazyjne*. *Współczesna Onkologia* 2005;9:110-5.
14. Johnson JS. Opioid safety in patients with renal or hepatic dysfunction. *Pain Treatment Topics* 2007, <http://pain-topics.org/pdf/Opioids-Renal-Hepatic-Dysfunction.pdf>, data wejścia 24.05.2010.
15. Aronoff RG, Bennet MW, Berns JS i wsp.: *Analgesic Drug prescribing in renal failure. Dosing guidelines for adults and children*. Wydawnictwo Versa Press, United States of America 2007, 17-20.
16. Leppert W. Postępy w leczeniu farmakologicznym bólu nowotworowego analgetykami opioidowymi. *Współczesna Onkologia* 2009;13:66-73.
17. Charakterystyka produktu leczniczego: Fentanyl Torrex, roztwór do iniekcji, 50 µg/ml. Portal Urzędu Rejestracji Produktów leczniczych: [http://www.urpl.gov.pl/rejestr\\_ch/Fentanyl\\_Torrex\\_50.pdf](http://www.urpl.gov.pl/rejestr_ch/Fentanyl_Torrex_50.pdf), data wejścia 26.05.2010
18. Conway BR, Fogarty DG, Nelson WE, Doherty CC: Opiate toxicity in patients with renal failure. *BMJ* 2006;332:345-6.
19. Charakterystyka produktu leczniczego: Morphini sulfas 0,1% spinal, roztwór do iniekcji, 1 mg/ml. Portal Urzędu Rejestracji Produktów leczniczych: [http://www.urpl.gov.pl/rejestr\\_ch/Morphini\\_Sulfas\\_01\\_Spinal.pdf](http://www.urpl.gov.pl/rejestr_ch/Morphini_Sulfas_01_Spinal.pdf), data wejścia 26.05.2010.
20. Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:497-504.
21. Charakterystyka produktu leczniczego: Palladone-XL, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, 12 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg. Portal Urzędu Rejestracji Produktów leczniczych: [http://urpl.gov.pl/rejestr\\_ch/Palladone\\_XL\\_12\\_16\\_24\\_32\\_mg\\_kaps.pdf](http://urpl.gov.pl/rejestr_ch/Palladone_XL_12_16_24_32_mg_kaps.pdf), data wejścia 26.05.2010.
22. Portal Firmy Agencyjno-Wydawniczej Lekseek: Fentanyl <http://www.lekseek.com/lekseek/index.php?ID=194>, data wejścia 27.05.2010.
23. Zylicz Z, Krajnik M. Buprenorfina w leczeniu bólu. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2007;1:30-4.
24. Portal Family Practice Notebook: Tramadol, *Pharmacology Book* <http://www.fpnotebook.com/Pharm/Analgesic/Trmdl.htm>, data wejścia 26.05.2010.
25. Portal Firmy Agencyjno-Wydawniczej Lekseek, Oksykodon, <http://www.lekseek.com/lekseek/index.php?ID=194>, data wejścia 27.05.2010.