

Zmiany w farmakokinetyce analgetyków u pacjentów z niewydolnością nerek

Pharmacokinetics of analgesic drugs in patients with renal failure

Joanna Porażka¹, Agnieszka Karbownik², Edyta Szalek², Małgorzata Derwis³, Edmund Grześkowiak²

¹ Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji UM w Poznaniu

³ Klinika Urologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku

Streszczenie

Niewydolność nerek staje się globalnym problemem zdrowotnym. U pacjentów z upośledzoną funkcją nerek pogorszeniu może ulegać eliminacja leków oraz ich metabolitów. W tej grupie chorych obserwuje się także zmiany zachodzące w procesie dystrybucji, metabolizmu, czy wiązania leków z białkami. Dodatkowo pacjenci z niewydolnością nerek, w tym również osoby dializowane, często są obciążeni chorobami współistniejącymi, a co za tym idzie, przyjmują wiele leków. Polipragmazja oraz zmiany w farmakokinetyce ksenobiotyków zwiększają ryzyko kumulacji leków w organizmie oraz ich działań niepożądanych. Leczenie bólu u chorych z nieprawidłową czynnością nerek może wymagać zmian w dawkowaniu leków, co zapewni maksymalną skuteczność, a zarazem bezpieczeństwo farmakoterapii. W niniejszym artykule zostały przedstawione zagadnienia dotyczące zmian w farmakokinetyce leków przeciwbólowych z poszczególnych stopni drabiny analgetycznej WHO (Światowa Organizacja Zdrowia) u pacjentów z niewydolnością nerek. (*Farm Współ* 2015; 8: 1-9)

Słowa kluczowe: farmakokinetyka, leki przeciwbólowe, niewydolność nerek

Summary

Kidney disease is becoming a global health problem. In patients with renal dysfunction, elimination of drugs may be decreased. In this group of patients also may be changes in such processes as distribution, metabolism and protein binding. Additionally patients with impaired renal functions, including dialysis patients, have serious health problems and require multiple medications. Polypharmacy and altered pharmacokinetics increase risk of accumulation of the drug and adverse events. Pain treatment in patients with kidney disease may require dosage adjustment, to provide efficiency and safety of therapy. In this article effect of renal failure on pharmacokinetics of analgesic drugs from WHO analgesic ladder was reviewed. (*Farm Współ* 2015; 8: 1-9)

Keywords: pharmacokinetics, analgesic drugs, renal failure

Farmakokinetyka jest nauką o szybkości procesów uwalniania, absorpcji, dystrybucji, metabolizmu i wydalania ksenobiotyków z ustroju, która na podstawie zmian stężenia leku we krwi określa matematyczne zależności między podaną dawką leku a tymi stężeniami. Innym aspektem badań farmakokinetycznych

są różnice w wartościach parametrów farmakokinetycznych w zależności od postaci leku i drogi podania. Farmakokinetyka kliniczna jest narzędziem do ustalania dawkowania leków oraz modyfikacji stosowanych schematów dawkowania. Ostatnio szczególnie dużym zainteresowaniem cieszy się patofarmakokinetyka,

która bada jak dysfunkcja danego narządu lub układu wpływa na procesy farmakokinetyczne. Jednym ze stanów patologicznych organizmu, który może mieć wpływ na farmakokinetykę leków jest niewydolność nerek. W tym schorzeniu szczególnie istotne są zmiany takich parametrów farmakokinetycznych jak C_{max} (stężenie maksymalne), $t_{0,5}$ (biologiczny okres półtrwania), AUC (pole powierzchni pod krzywą stężenie-czas), Cl (klirens) oraz V_d (objętość dystrybucji).

W związku z narastającym problemem otyłości, cukrzycy oraz postępującym procesem starzenia się społeczeństwa niewydolność nerek stanowi coraz większy problem. Od niedawna przewlekła niewydolność nerek (ang. *chronic kidney disease* – CKD) jest zaliczana do chorób cywilizacyjnych. Szacuje się, że od 10 do 15% populacji ma w różnym stopniu zaawansowaną niewydolność nerek, a ponad 1 milion chorych, u których zdiagnozowano schyłkową niewydolność tego narządu (ang. *end stage renal disease* – ESRD) wymaga leczenia nerkozastępczego [1,2]. Do oceny czynności nerek używa się przede wszystkim wskaźnika GFR (ang. *glomerular filtration rate*), który pozwala ocenić wielkość przesączania kłębuszkowego (tabela I).

Zarówno niewydolność nerek, jak i leczenie nerkozastępcze mogą mieć istotny wpływ na farmakokinetykę leków. U chorych z niewydolnością nerek najczęściej obserwowane są takie zmiany jak obniżone wiązanie leków z białkami, upośledzona aktywność niektórych enzymów metabolizujących leki i transporterów. Dodatkowo takie właściwości, jak niska masa cząsteczkowa, dobra rozpuszczalność w wodzie oraz niska objętość dystrybucji, sprzyjają usuwaniu leku podczas dializy. Liczne publikacje potwierdzają wpływ upośledzonej funkcji nerek na absorpcję, dystrybucję oraz metabolizm leków. Jednak najczęściej obserwuje się różnice w procesie eliminacji, a co za tym idzie

wzrost osoczowych stężeń leków, który prowadzi do zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych [1-3].

Pacjenci z niewydolnością nerek często odczuwają ból z przyczyn bezpośrednio związanych ze schorzeniami nerek, jak i z powodu schorzeń współistniejących. Z tego względu istotne jest poznanie farmakokinetyki leków przeciwbólowych u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek [2].

Wpływ niewydolności nerek na farmakokinetykę leków

- **Leki z I stopnia drabiny analgetycznej WHO (Światowa Organizacja Zdrowia, ang. *World Health Organization*)**

Nieopiodowe leki przeciwbólowe

Ze względu na ryzyko nieodwracalnego obniżenia GFR u pacjentów z niewydolnością nerek oraz zwiększone ryzyko wystąpienia krwawień, niesteroidowe leki przeciwzapalne w tej grupie pacjentów powinny być stosowane tylko w określonych wskazaniach, tj. atak dny moczanowej czy kolka nerkowa. Lekiem z wyboru w leczeniu bólu o łagodnym do umiarkowanego nasilenia u pacjentów z CKD jest acetaminofen [1,4].

Paracetamol

Głównym miejscem metabolizmu paracetamolu jest wątroba. Acetaminofen w 40-67% jest sprzęgany z kwasem glukuronowym, a w 20-40% z kwasem siarkowym, co prowadzi do powstanie nieaktywnych metabolitów. Niewielka część dawki ulega biotransformacji przy udziale CYP450 do hepatotoksycznej N-acetylo-p-benzochinoiminy. Paracetamol oraz jego metabolity są eliminowane głównie przez nerki, przy czym tylko 5% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej [5].

Tabela I. Stadia zaawansowania przewlekłej niewydolności nerek na podstawie GFR [1]

Table I. Stages of chronic renal disease based on GFR [1]

Stadium	GFR [ml/min/1,73 m ²]	Opis
1	≥ 90	Uszkodzenie nerek objawiające się albuminurią, białkomoczem, krwimoczem lub widoczne w badaniach obrazowych
2	60-89	Utajona niewydolność nerek
2	30-59	Jawna wyrównana niewydolność nerek
4	15-29	Jawna niewyrównana niewydolność nerek
5	< 15 lub dializa	Schyłkowa niewydolność nerek (ang. <i>end stage renal disease</i> – ESRD)

Acetaminofen występuje w postaci tabletek o niemodyfikowanym uwalnianiu oraz czopków. Forma doodbytnicza charakteryzuje się niejednostajną i trudną do przewidzenia absorpcją (24-98%), co utrudnia precyzyjne dawkowanie leku [5]. W 2004 roku otrzymano dożylną postać paracetamolu, która jest coraz częściej stosowana w leczeniu bólu pooperacyjnego zarówno w monoterapii, jaki i w połączeniu z lekami opioidowymi [6].

Prescott i wsp. wykazali, że niewydolność nerek nie wpływa na absorpcję paracetamolu. Zauważono jednak, że acetaminofen ulega szybkiej eliminacji od 8 do 24 h po podaniu leku u zdrowych ochotników, natomiast $t_{0,5}$ oraz AUC, zarówno substancji macierzystej, jak i metabolitów są znacząco podwyższone od 8 do 24 h po podaniu leku u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek oraz pacjentów dializowanych [7].

Z doświadczenia przeprowadzonego wśród pacjentów dializowanych wynika, że biologiczny okres półtrwania paracetamolu jest u nich obniżony o 42 do 53% [8]. Z kolei Charakterystyka Produktu Leczniczego zarówno doustnej, jak dożylnej postaci paracetamolu podaje, że w przypadku ciężkiej niewydolności nerek ($C_{cr} \leq 30$ ml/min) eliminacja paracetamolu jest wolniejsza, a $t_{0,5}$ może zostać wydłużony do 5,3 h. W związku z tym zaleca się wydłużenie przedziałów dawkowania z 4 h do 6 h w tej grupie pacjentów [9].

Metamizol

Podany doustnie metamizol sodu jest całkowicie hydrolizowany do aktywnej farmakologicznie 4-N-metyloantypiryny (MAA) o biodostępności 90%. W pewnym stopniu działanie kliniczne wykazuje również jej metabolit aminoantypiryna (AA) [10].

Heinemeyer i wsp. analizowali farmakokinetykę MAA u chorych z ostrą niewydolnością nerek. U zdrowych ochotników klirens MAA wynosił 2,3 ml/min/kg, natomiast u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek był obniżony do 0,7 ml/min/kg. Zaobserwowano także istotne wydłużenie $t_{0,5}$ w grupie badanej, nawet do 40 h [10].

Ketoprofen

Ketoprofen ulega jednokierunkowej inwersji z R- do S-enancjomeru, który jest odpowiedzialny za hamowanie aktywności cyklooksigenazy. Inwersji ulega od 10-15% dawki doustnej. Metabolizm ketoprofenu zachodzi w wątrobie, zarówno R-, jak i S-ketoprofen są sprzęgane z kwasem glukuronowym, a koniugaty

wydalane z moczem. Mniej niż 1% dawki jest eliminowany w postaci niezmienionej [11,12].

Na rynku ketoprofen jest dostępny w wielu postaciach farmaceutycznych, tj. roztwór do wstrzykiwań, tabletki o niemodyfikowanym i opóźnionym uwalnianiu, kapsułki, płyn do natryskiwania na skórę czy żel. Przez skórę lek wchłania się bardzo powoli, a stężenia osiągane we krwi są niewielkie (po podaniu od 50 mg do 150 mg wynoszą 0,8-0,15 µg/ml), podczas gdy po podaniu doustnym 100 mg ketoprofenu C_{max} wynosi średnio 10,4 µg/ml [13,14].

U pacjentów z niewydolnością nerek glukuronidy ketoprofenu poprzez hydrolizę mogą ulegać regeneracji do ketoprofenu, co przyczynia się do kumulacji aktywnego S-ketoprofenu. W tej grupie chorych klirens osoczowy zostaje obniżony, przy jednoczesnym wydłużeniu $t_{0,5}$. Również w badaniach Grubb'a i wsp. zaobserwowano obniżenie klirensu i wydłużenie biologicznego okresu półtrwania obu izomerów optycznych ketoprofenu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek [11,15].

Nefopam

Metabolizm nefopamu zachodzi przede wszystkim w wątrobie, na drodze N-demetylacji i N-oksydacji. Opisanych zostało siedem metabolitów nefopamu, z których aktywność wykazuje tylko jeden – demetylonefopam. AUC nefopamu jest znacznie niższe po podaniu doustnym niż dożylnym, natomiast wartości biologicznego okresu półtrwania nie różnią się istotnie [16].

Porównanie parametrów farmakokinetycznych nefopamu wykazało, że klirens oraz V_d są znacząco obniżone u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek zarówno u tych, którzy nie byli dializowani, jaki i u pacjentów, którzy stale byli poddawani zabiegowi hemodializy w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami, co skutkowało zwiększonym stężeniem maksymalnym w grupie badanej. Natomiast klirens aktywnego metabolitu był istotnie obniżony jedynie w grupie pacjentów hemodializowanych [17].

▪ **Leki z II stopnia drabiny analgetycznej WHO**

Leki opioidowe

Głównym miejscem biotransformacji opioidów jest wątroba. Wiele z nich ulega przekształceniu do aktywnych metabolitów, których eliminacja jest zależna od współczynnika filtracji kłębuszkowej (ang.

glomerular filtration rate – GFR). W związku z tym ich wydalanie może ulegać upośledzeniu u pacjentów z niewydolnością nerek. Stosowanie opioidów, jako leków obarczonych poważnymi działaniami niepożądanymi, w tej grupie pacjentów stanowi duże wyzwanie.

Kodeina

Kodeina jest stosowana w leczeniu bólu ostrego o umiarkowanym nasileniu u pacjentów powyżej 12. roku życia. 5-10% dawki kodeiny ulega biotransformacji do morfiny przy udziale izoenzymu CYP2D6. CYP3A4 przekształca 10% dawki do norkodeiny. W 80% lek jest sprzęgany z kwasem glukuronowym do kodeino-6-glukuronidu. W postaci niezmienionej jest wydalane 3-16% dawki. Zgodnie z zaleceniami EMEA z 2013 roku, kodeina jest przeciwwskazana u pacjentów z ultraszybkim metabolizmem substratów CYP2D6, ze względu na ryzyko depresji oddechowej w wyniku szybkiego przekształcania kodeiny w morfinę [18].

Guay i wsp. wykazali, że $t_{0,5}$ kodeiny u pacjentów poddanych zabiegom hemodializy wynosi 13,03 h po podaniu doustnym oraz 18,68 h po podaniu dożylnym i w obu przypadkach jest znacząco wydłużony w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami (4,46 h po podaniu doustnym oraz 4,04 h po podaniu dożylnym). Z kolei klirens kodeiny oraz jej głównych metabolitów (glukuronidu kodeiny, morfiny, glukuronidu morfiny) jest znacząco obniżony w tej grupie pacjentów zarówno po podaniu doustnym, jaki i dożylnym (tabela II) [19]. Te wyniki wskazują na ryzyko kumulacji kodeiny w organizmie, skutkującej nasileniem działań niepożądanych, tj. sedacji, hipotensji czy depresji układu oddechowego [20].

❖ Tramadol

Tramadol jest syntetycznym opioidem metabolizowanym w wątrobie na drodze N- i O-demetylacji. 85%

dawki doustnej ulega biotransformacji do aktywnego metabolitu: o-demetylotramadolu (M1) o 6-krotnie silniejszym działaniu niż substancja macierzysta [21].

Średni $t_{0,5}$ tramadolu wynosi 5 do 6 h, natomiast u pacjentów, u których klirens kreatyniny jest <5 ml/min zostaje wydłużony do 11 h (w szczególnych przypadkach nawet do 19 h). $T_{0,5}$ M1 wynosi 7,5 h i ulega wydłużeniu u osób ze zmniejszoną filtracją kłębuszkową, dlatego w tej grupie chorych konieczne jest wydłużenie przedziałów dawkowania [22,23].

Izzedine i wsp. analizowali farmakokinetykę tramadolu u pacjenta wymagającego długotrwałej hemodializy. Chory przyjmował 50 mg tramadolu co 12 godzin. W dniach wolnych od dializy t_{max} i $t_{0,5}$ tramadolu wynosiły odpowiednio 3 h i 6,4 h, co jest porównywalne z wynikami u zdrowych ochotników. W czasie hemodializy obserwowano wzrost klirensu leku, co oznacza, że tramadol jest w znacznym stopniu usuwany z organizmu podczas zabiegu. Utracie leku zapobiega podanie tramadolu po zakończeniu hemodializy [24].

Tramadol jest dostępny także w postaci o przedłużonym uwalnianiu, jednak u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek zaleca się stosowanie preparatu w postaci kapsulek o niemodyfikowanym uwalnianiu. Chorzy z ciężką niewydolnością nerek nie powinni przyjmować leku w postaci o przedłużonym uwalnianiu [25].

▪ Leki z III stopnia drabiny analgetycznej WHO

Morfina

Morfina ulega biotransformacji w wątrobie do eliminowanych przez nerki następujących metabolitów: morfino-6-glukuronidu M6G (wykazującego działanie znieczulające), morfino-3-glukuronidu M3G (odpowiedzialnego za odczuwanie bólów paradoksalnych), normorfiny, kodeiny i eterowego siarczanu morfiny. Po podaniu dożylnym 10% leku jest wydalane w postaci

Tabela II. Klirens kodeiny u pacjentów poddanych zabiegowi hemodializy oraz zdrowych ochotników
Table II. Clirens of major codeine metabolites in hemodialysis patients and healthy volunteers after oral and intravenous administration

Substancja	CI po podaniu doustnym [ml/min/kg]		CI po podaniu dożylnym [ml/min/kg]	
	Pacjenci poddani hemodializie	Zdrowi ochotnicy	Pacjenci poddani hemodializie	Zdrowi ochotnicy
Glukuronid kodeiny	0,00 ± 0,00	0,45 ± 0,19	0,00 ± 0,00	0,56 ± 0,43
Morfina	0,01 ± 0,01	0,61 ± 0,37	0,09 ± 0,14	3,51 ± 5,34
Glukuronid morfiny	0,08 ± 0,12	3,94 ± 2,73	0,17 ± 0,33	4,50 ± 3,80

niezmienionej, a biologiczny okres półtrwania wynosi ok. 2 h. Tylko 10% dawki leku jest eliminowane przez żółć z kałem [26].

Osborne i wsp. przeprowadzili doświadczenie, w którym porównali farmakokinetykę morfiny i jej metabolitów u pacjentów z niewydolnością nerek dializowanych, niedializowanych oraz u pacjentów po przeszczepach. Nie znaleziono istotnych statystycznie różnic w wartościach parametrów farmakokinetycznych leku między pacjentami dializowanymi i niewymagającymi dializy. Natomiast wykazano znacząco podwyższone C_{max} oraz AUC morfiny, M3G i M6G u pacjentów z niewydolnością nerek w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami [27]. Sawe i wsp. przeprowadzili doświadczenie, w którym porównali parametry farmakokinetyczne u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek oraz u pacjentów z prawidłową funkcją nerek. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla $t_{0,5}$, V_d oraz Cl morfiny, jednak $t_{0,5}$ M3G był znacząco wydłużony [28].

Z kolei w innym badaniu podano dożylnie (bolus) M6G pacjentom z CKD (dializowanym oraz niedializowanym) oraz pacjentom po przeszczepie z prawidłową funkcją nerek. Analiza farmakokinetyczna wykazała dłuższy $t_{0,5}$ i podwyższony klirens zarówno u pacjentów dializowanych, jaki i niedializowanych w porównaniu z grupą po transplantacji nerki [29].

Metadon

Metadon charakteryzuje się dużą biodostępnością po podaniu doustnym (średnio 80%) oraz w znacznym stopniu (70%) wiąże się z białkami [30]. Wolne uwalnianie leku z tkanek skutkuje długim czasem działania. Biologiczny okres półtrwania może wynosić od 8 do nawet 80 h w indywidualnych przypadkach. W związku z trudną do przewidzenia farmakokinetyką oraz wysokim ryzykiem kumulacji, dawkowanie metadonu powinno być ustalane indywidualnie [31].

Kreek i wsp. przeprowadzili doświadczenie, w którym zbadali farmakokinetykę metadonu u 2 pacjentów z niewydolnością nerek. U żadnego z pacjentów stężenia metadonu nie przekraczały stężeń terapeutycznych (0,09-0,68 pg/ml). W CKD główną drogą wydalania metadonu i jego metabolitu jest eliminacja z kałem, co zapobiega kumulacji leku w osoczu. Z tego powodu metadon uważa się za lek, który może być bezpiecznie stosowany u chorych z upośledzoną funkcją nerek [1,32].

Z kolei Opdal i wsp. analizowali farmakokinetykę metadonu u pacjentów hemodializowanych. Badanie wykazało, że zaledwie 2,3% dawki jest usuwane w procesie dializy, co jest zgodne z wcześniejszymi doniesieniami. Nie ma konieczności zmiany dawki metadonu u osób poddawanych zabiegom hemodializy [33].

Buprenorfina

Buprenorfina to opioid, który najczęściej jest stosowany w postaci systemów transdermalnych. Głównym narządem metabolizującym buprenorfinę jest wątroba. Biotransformacja przy udziale izoenzymu CYP3A4 prowadzi do powstania następujących metabolitów: norbuprenorfiny, buprenorfino-3-glukuronidu i norbuprenorfino-3-glukuronidu [31].

Chociaż metabolity buprenorfiny są wydalane z moczem a badanie przeprowadzone przez Handa i wsp. wykazało 4-krotny wzrost stężeń osoczowych norbuprenorfiny oraz 15-krotny wzrost buprenorfino-3-glukuronidu u chorych z niewydolnością nerek. Nie ma to istotnego klinicznie znaczenia ze względu na niewielką aktywności metabolitów [30]. Buprenorfina może być stosowana u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek, bez konieczności modyfikowania dawki [23].

Oprócz systemów transdermalnych, opioid jest dostępny także w postaci dożylniej oraz podjęzykowej. Jednak te postaci leku charakteryzują się szybko osiąganym i wysokim stężeniem maksymalnym, co może skutkować nasileniem działań niepożądanych. Buprenorfina w postaci systemów transdermalnych zapewnia kontrolowane uwalnianie substancji leczniczej, bez nagłego wzrostu stężenia oraz długi czas działania (do 72 h). Dzięki korzystnemu profilowi bezpieczeństwa jest to postać preferowana u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek [31].

Fentanyl

Fentanyl jest agonistą receptora μ o działaniu 100-razy silniejszym od morfiny. Opioid ulega biotransformacji w wątrobie do nieaktywnych metabolitów i nie więcej niż 10% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej przez nerki, dlatego niewydolność nerek wydaje się nie mieć istotnego wpływu na jego właściwości terapeutyczne [31].

Fentanyl jest lekiem występującym w kilku postaciach farmaceutycznych m.in. tabletek podjęzykowych, pastylek dopoliczkowych czy w formie donosowej. Szczególnie interesująca jest ta ostatnia, wykorzystująca system dostarczania leku PecSys.

Pozwala on na rozpylenie produktu w postaci drobnej mgiełki, która żeluje się w kontakcie z jonami wapnia obecnymi na błonie śluzowej nosa. Tworzenie się żelu moduluje wchłanianie substancji leczniczej ograniczając najwyższe stężenia w osoczu, przy jednoczesnym skróceniu parametru T_{max} [34].

Nie potwierdzono istotnych różnic dla klirensu fentanylu między pacjentami z niewydolnością nerek i zdrowymi ochotnikami. Jednak istnieją doniesienia literaturowe wskazujące na wydłużony do 25 h $t_{0,5}$ oraz zwiększoną V_d (1700 l) u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek znajdujących się w stanie krytycznym [30]. U chorych z ESRD, którym podano fentanyl zaobserwowano przedłużoną senność oraz depresję układu oddechowego [4]. Zmiany biologicznego okresu półtrwania, a także brak danych dotyczących klirensu wskazują na konieczność zachowania ostrożności podczas stosowania dożylnego fentanylu u chorych z ostrą niewydolnością nerek [30].

Przeprowadzone badania wykazały, że dysfunkcja nerek nie wpływa znacząco na $t_{0,5}$ fentanylu w postaci systemów transdermalnych. Jednak charakterystyka produktu leczniczego podaje, że podczas zastosowania opioidu u osób z niewydolnością nerek należy zachować szczególną ostrożność, ze względu na niedostateczną ilość badań wśród tych pacjentów [35].

Oksykodon

Oksykodon jest metabolizowany w jelicie i wątrobie przy udziale izoenzymów CYP3A4 i CYP2D6 do noroksykodonu i oksymorfonu, a dalej do noroksymorfonu. Oksykodon oraz jego metabolity są wydalane z moczem i kałem [36].

Opioid jest dostępny w postaci roztworu doustnego, tabletek o szybkim uwalnianiu oraz tabletek o kontrolowanym uwalnianiu. Parametry farmakokinetyczne oksykodonu NR (ang. *normal release*) i CR (ang. *controlled release*) nie różnią się znacząco, za wyjątkiem t_{max} . Badania farmakokinetyczne wykazały również, że u kobiet i osób starszych AUC oksykodonu w postaci o kontrolowanym uwalnianiu jest znacząco podwyższona, a dodatkowo C_{max} jest o 35% wyższe u kobiet niż u mężczyzn [37].

Badania wskazują, że u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek obserwuje się upośledzoną eliminację oksykodonu; stężenia leku macierzystego i oksymorfonu wzrastają odpowiednio o 50% i 20% [4]. U chorych z moczną zwiększona V_d przy obniżonym klirensie, skutkuje wydłużeniem $t_{0,5}$ oksykodonu.

W porównaniu z grupą kontrolną u pacjentów z moczną obserwuje się obniżoną ilość wolnego oksykodonu, noroksykodonu oraz wolnego i sprzężonego oksymorfonu wydalaną z moczem [38,39]. $T_{0,5}$ oksykodonu u osób z niewydolnością nerek charakteryzuje się dużą zmiennością i wynosi 1,8-26 h [36,39].

Malhotra i wsp. analizowali zmiany w wartościach C_{max} oraz AUC oksykodonu u pacjentów w różnym stopniu zaawansowania niewydolności nerek. Można zauważyć, że wraz ze wzrostem stopnia upośledzenia funkcji nerek, zarówno C_{max} jak i AUC leku ulegają podwyższeniu. U chorych z ciężką niewydolnością nerek oba parametry wzrastają prawie dwukrotnie w porównaniu z pacjentami z prawidłową funkcją nerek [40].

Chorzy z niewydolnością nerek wymagają redukcji dawki oksykodonu zarówno w postaci o szybkim, jak i kontrolowanym dawkowaniu. W związku z podwyższoną ekspozycją na oksykodon CR u kobiet i osób starszych, przy jednoczesnej upośledzonej czynności nerek te grupy wydają się szczególnie narażone [37].

Meperydyna

Meperydyna jest silnym opioidem metabolizowanym w wątrobie do aktywnego metabolitu – normeperydyny oraz innych nieaktywnych metabolitów. Petydyna jest lekiem o dużej V_d (4-5 l), który w 60-80% wiąże się z białkami (przede wszystkim alfa1-glikoproteina kwaśną). Biologiczny okres półtrwania meperydyny wynosi około 3,5 h, normeperydyny 14-21 h.

Chociaż nie znaleziono istotnych statystycznie różnic dla $t_{0,5}$ petydyny, to wykazano zależność między Cl normeperydyny i Cl kreatyniny. Potwierdzono, że aktywny metabolit meperydyny kumuluje się w organizmie, a jego $t_{0,5}$ zostaje wydłużony do 35 h u pacjentów z niewydolnością nerek [30].

Tapentadol

Tapentadol reprezentuje nową klasę leków przeciwbólowych: MOR-NRI (ang. *μ -opioid receptor agonist – norepinephrine reuptake inhibitor*). Lek został zarejestrowany przez FDA w 2011 roku. Także od tego roku lek jest dostępny w Polsce. Tapentadol jest opioidem działającym agonistycznie na receptory μ oraz hamującym zwrotny wychwyt noradrenaliny. W porównaniu do morfiny lek działa 50 razy słabiej na receptory μ , lecz wykazuje bardzo dobry efekt analgetyczny. Tapentadol wyróżnia się z opioidów korzystniejszym profilem działań niepożądanych, powoduje m.in. mniej

powikłań ze strony przewodu pokarmowego (zaparcia, nudności, wymioty). W odróżnieniu od innych opioidów nie posiada aktywnych metabolitów, co ułatwia jego dawkowanie w niewydolności wątroby [41, 42]. Tapentadol wchłania się szybko i całkowicie, jednak w wyniku znacznego efektu pierwszego przejścia jego biodostępność wynosi zaledwie ok. 32%. Lek w niewielkim stopniu ulega biotransformacji przy udziale CYP2C9, CYP2C19 oraz CYP2D6 do nieaktywnych metabolitów. Głównym szlakiem metabolicznym opioidu jest jego glukuronidacja [41,43].

Tapentadol jest eliminowany w 99% z moczem, jednak jego dawkowanie nie ulega zmianie u większości pacjentów z niewydolnością nerek [41,42]. Wartości

C_{max} i AUC opioidu były zbliżone u pacjentów z różnym stopniem niewydolności nerek [43]. Lek nie był jednak badany u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min i w tej grupie nie powinien być stosowany [41].

Nalbufina

Nalbufina jest półsyntetycznym opioidem o mieszanych właściwościach agonistyczno-antagonistycznych na receptory κ i μ . Lek dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, jednak w znacznym stopniu podlega efektowi pierwszego przejścia w wątrobie, co skutkuje niską biodostępnością (20–25%) po podaniu doustnym. Głównym metabolitem jest nalbufino-3-glukuronid powstający pod wpływem

Tabela III. Farmakokinetyka wybranych leków przeciwbólowych u pacjentów z niewydolnością nerek

Table III. Pharmacokinetics of analgesic drugs in patients with renal failure

Lek	$t_{0,5}$	Cl	V_d	Uwagi
	Pacjenci z niewydolnością nerek vs. zdrowi ochotnicy			
LEKI Z I STOPNIA DRABINY ANALGETYCZNEJ WHO				
Paracetamol	↑a	brak danych	brak danych	-
Ketoprofen	↑b	↓b	*b	dotyczy obu izomerów optycznych
4-N-metyloantypiryny	↑c	↓c	*c	-
Nefopam	↑b	↓b	↓b	-
LEKI Z II STOPNIA DRABINY ANALGETYCZNEJ WHO				
Kodeina	↑d	↓d	-	po podaniu doustnym i dożylnym
Metabolity kodeiny	brak danych	↓d	brak danych	
Tramadol	↑e	brak danych	brak danych	-
LEKI Z III STOPNIA DRABINY ANALGETYCZNEJ WHO				
Morfina	*	*	*	również ↑ C_{max} oraz AUC
M3G	↑	brak danych	↓	
M6G	↑	↓	*	
Fentanyl	↑b	*	↑b	-
Buprenorfina	*	brak danych	brak danych	↑ stężenie metabolitów
Oksykodon	↑	↓	↓	-
Meperydyna	*	brak danych	brak danych	↑ $t_{0,5}$ normeperydyny
Nalbufina	↑d	brak danych	brak danych	również ↑ C_{max} oraz AUC

* – różnice nieistotne statystycznie

a – gdy $C_{cr} \leq 30$ ml/min

b – u pacjentów z ESRD

c – u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek

d – u pacjentów poddanych hemodializie

e – gdy $C_{cr} < 5$ ml/min

UDP-glukuronylotransferazy 2B7. Biologiczny okres półtrwania nalbufiny wynosi od 2 do 5 godzin i ulega wydłużeniu wraz z wiekiem [44-46].

Hawi i wsp. przeprowadzili doświadczenie, w którym analizowali farmakokinetykę nalbufiny w postaci doustnej o przedłużonym uwalnianiu u osób dializowanych oraz zdrowych ochotników. Doświadczenie wykazało, że $t_{0,5}$ jest 1,6 razy dłuższy, a C_{max} i AUC_{tau} są podwyższone odpowiednio o 65% i 83% u pacjentów poddanych hemodializie, co oznacza 2-krotnie podwyższoną ekspozycję na lek. U pacjentów hemodializowanych nie zaobserwowano istotnej różnicy w ekspozycji na lek między dniami wolnymi od dializy a dniami, w których przeprowadzano zabieg [47].

Ze względu na brak danych dotyczących farmakokinetyki nalbufiny u pacjentów z upośledzoną

funkcją nerek oraz ryzyko kumulacji jej metabolitów w organizmie, zaleca się redukcję dawki opioidu w tej grupie chorych [48].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Joanna Porazka

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 668-78-53

✉ joanna.porazka@gmail.com

Piśmiennictwo

- Król E, Rutkowski B. Przewlekła choroba nerek – klasyfikacja, epidemiologia i diagnostyka. Forum Nefrologiczne 2008;1(1):1-6.
- Arici M. Management of chronic kidney disease. Ankara: Springer; 2014.
- Velenosi Thomas J, Urquhart Bradley L. Pharmacokinetic considerations in chronic kidney disease and patients requiring dialysis. Expert Opin Drug Metab 2014;10(8):1131-43.
- Kurella M, Bennett WM, Chertow M. Analgesia in patients with esrd: a review of available evidence. Am J Kidney Dis 2003;42:217-28.
- Bertolini A, Ferrari F, Ottani A i wsp. Paracetamol: new vistas of an old drug. CNS Drug Rev 2006; 12:250-75.
- Rosada-Kurasińska J, Sobczyński P. Przydatność dożylniej postaci paracetamolu w kontroli bólu pooperacyjnego. Nowiny Lekarskie 2007;76 (5):422-5.
- Prescott LF, Speirs GC, Critchley JAJH. Paracetamol disposition and metabolite kinetics in patients with chronic renal failure. Eur J Clin Pharmacol 1989;36(3):291-7.
- Oie S, Lowenthal DT, Briggs WA, Levy G. Effect of hemodialysis on kinetics of acetaminophen elimination by anephric patient. Clin Pharmacol Ther 1975;18(6):680-6.
- <http://onkologia-online.pl/upload/1/302/Perfalgan.PDF> (data wejścia 3.09.2015)
- Heinemeyer G, Gramm H-J, Roots, Denhardt R, Simgen W. The kinetics of metamizol and its metabolites in critical-care patients with acute renal dysfunction. Eur J Clin Pharmacol 1993;45(5):445-50.
- Grubb NG, Rudy DW, Brater DC i wsp. Stereoselective pharmacokinetics of ketoprofen and ketoprofen glucuronide in end-stage renal disease: evidence for a 'futile cycle' of elimination. Br J Clin Pharmacol 1999;48(4):494-500.
- Kokki H. Ketoprofen Pharmacokinetics, Efficacy, and Tolerability in Pediatric Patients. Pediatr Drugs 2010;12(5):313-29.
- http://leki.urpl.gov.pl/files/Ketonal_kapstward_50mg.pdf (data wejścia 03.11.2015).
- www.berlin-chemie.pl/content/download/2540/.../Fastum_04.08.2014.pdf
- Verbeeck RK, Musuamba FT. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. Eur J Clin Pharmacol 2009;65(8):757-73.
- Chawla J, Le Guern ME, Alquier C i wsp. Effect of route of administration on the pharmacokinetic behavior of enantiomers of nefopam and desmethylnefopam. Ther Drug Monit 2003;25(2):203-10.
- Mimoz O, Chauvet O, Gre'goire N i wsp. Nefopam pharmacokinetics in patients with end-stage renal disease. Anesth Analg 2010;111(5): 146-53.
- http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Codeine_containing_medicinal_products/Position_provided_by_CMDh/WC500144850.pdf
- Guay DR, Awni WM, Findlay JW i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of codeine in end-stage renal disease. Clin Pharmacol Ther 1988;43(1):63-71.
- Benyamin R, Trescot AM, Datta S i wsp. Opioid complications and side effects. Pain Physician 2008;11:105-20.

21. Barnung SK, Treschow M, Borgbjerg FM. Respiratory depression following oral tramadol in a patient with impaired renal function. *Pain* 1997;71(1):111-2.
22. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004;43 (13):879-923.
23. Graczyk M, Zylicz Z. Co powinniśmy wiedzieć o stosowaniu leków opioidowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek? *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2007;1(2):54-60.
24. Izzedinea H, Launay-Vachera V, Abbarab C. Pharmacokinetics of tramadol in a hemodialysis patient. *Nephron* 2002;92(3):755-6 .
25. <http://bazalekow.mp.pl/lek/56030,Poltram-Retard-150-tabletki-o-przedluzonym-uwalnianiu> (data wejścia 22.10.2015)
26. Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage* 2004;28(5):497-504.
27. Osborne R, Joel S, Grebenik K i wsp. The pharmacokinetics of morphine and morphine glucuronides in kidney failure. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54(2):158-67.
28. Sawe J, Odar-Cedert I. Kinetics of morphine in patients with renal failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;32:377-82.
29. Hannaf MH, D'Costa F, Peat SJ i wsp. Morphine-6-glucuronide disposition in renal impairment. *Br J Anaesth* 1993;70:511-4.
30. Graham D, Kingswood C, Street M. Pharmacokinetics of opioids in renal dysfunction. *Clin Pharmacokinet* 1996;31(6):410-22.
31. Niscola P, Scaramucci L, Vischini G i wsp. The use of major analgesics in patients with renal dysfunction. *Curr Drug Targets* 2010;11(6): 752-8.
32. Kreek MJ, Schecter AJ, Gutjahr CL i wsp. Methadone use in patients with chronic renal disease. *Drug Alcohol Depend* 1980;5(3):197-205.
33. Opdal MS, Arnesen M, Muller i wsp. Effects of hemodialysis on methadone pharmacokinetics. *Clin Ther* 2015; 37(7):1594-9.
34. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/001164/WC500096494.
35. http://leki.urpl.gov.pl/files/Durogesic_ChPL.pdf
36. Leppert W. Role of oxycodone and oxycodone/naloxone in cancer pain management. *Pharmacol Rep* 2010;62(4):578-91.
37. Davis MP, Varga J, Dickerson D i wsp. Normal-release and controlled-release oxycodone: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and controversy. *Support Care Cancer* 2003;11(2):84-92.
38. Mercadante S, Arcuri E. Opioids and renal function. *J Pain* 2004;5(1):2-19.
39. Kirvela M, Lindgren I, Seppälä T i wsp. The pharmacokinetics of oxycodone in uremic patients undergoing renal transplantation. *J Clin Anesth* 1996;8(1):13-8.
40. Malhotra BK, Schoenhard GL, de Kater AW i wsp. The pharmacokinetics of oxycodone and its metabolites following single oral doses of Remoxy®, an abuse-deterrent formulation of extended-release oxycodone, in patients with hepatic or renal impairment. *J Opioid Manag* 2015;11(2):157-69.
41. Vadivelu N, Huang Y, Mirante B i wsp. Patient considerations in the use of tapentadol for moderate to severe pain. *Drug Healthc Patient Saf* 2013;3(5):151-9.
42. Zajączkowska Renata, Kocot-Kępska M, Dobrogowski J. Tapentadol – stan wiedzy na rok 2014. *Terapia* 2014;4(303):15-9.
43. [2012-11-20_chpl_palexia_retard_50_mg.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/001164/WC500096494) (data wejścia 10.09.2015)
44. Wang H-J, Hsiung C-H, Ho S-T i wsp. Commonly used excipients modulate UDP-glucuronosyltransferase 2B7 activity to improve nalbuphine oral bioavailability in humans. *Pharm Res* 2014;31:1676-88.
45. Schnabel A, Reichl SU, Zahn PK i wsp. Nalbuphine for postoperative pain treatment in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD009583.
46. Anderson D. A review of systemic opioids commonly used for labor pain relief. *J Midwifery Womens Health* 2011;56(3):222-39.
47. Hawi A, Alcorn H, Berg J i wsp. Pharmacokinetics of nalbuphine hydrochloride extended release tablets in hemodialysis patients with exploratory effect on pruritus. *BMC Nephrol* 2015;16:47.
48. Launay-Vacher V, Karie S, Fau J-B i wsp. Treatment of pain in patients with renal insufficiency: the World Health Organization three-step ladder adapted. *J Pain* 2005;6(3):137-48.