

Prilagajanje odmerjanja analgetikov glede na ledvično in jetrno funkcijo

Dosage adjustment of analgesics in kidney or liver impairment

Maja Petre

Povzetek: Bolečina je pogost problem pri populaciji bolnikov z ledvično ali jetrno boleznijo. Poznavanje spremenjenega metabolizma in izločanja analgetikov v tej populaciji pacientov je ključno za ustrezno lajšanje bolečine na eni strani, ter čim manj stranskih učinkov in toksičnosti na drugi strani. Določeni analgetiki lahko tudi poslabšajo že obstoječo ledvično ali jetrno bolezen. Članek govori o obvladovanju bolečine pri tej populaciji pacientov. Poudarja, kateri analgetiki se priporočajo in so varni, pri katerih analgetikih je potrebno odmerjanje prilagoditi ter pri katerih se uporaba odsvetuje.

Ključne besede: analgetiki, jetrna okvara, ledvična okvara, prilagajanje odmerjanja

Abstract: Pain is a common problem in patients with renal or liver disease. Understanding altered metabolism and excretion of analgesics in this population of patients is essential for adequate pain relief while minimizing adverse effects or toxicity. Some analgesics may also aggravate a pre-existing renal or hepatic disease. This article discusses pain management in this group of patients. It outlines which analgesics are recommended and considered safe, which analgesics require dose adjustments and which should be avoided.

Key words: analgesics, liver impairment, kidney impairment, dose adjustment

1 Uvod

Bolečina je eden od najpogostejših simptomov, zaradi katerih ljudje poiščejo pomoč. Analgetike v prvi vrsti izbiramo glede na jakost bolečine, pa tudi glede na vrsto bolečine in njen vzrok. Ob tem si pomagamo s tristopenjsko lestvico Svetovne zdravstvene organizacije. Pri odmerjanju analgetikov je potrebno upoštevati tudi ledvično in jetrno funkcijo bolnika. Za pravilno obvladovanje bolečine na eni strani, ter čim manj neželenih učinkov na drugi strani, je potrebno poznati vpliv na spremembo metabolizma in izločanja analgetičnih učinkovin in njenih metabolitov ob spremenjeni ledvični in/ali jetrni funkciji. V določenih primerih lahko analgetiki poslabšajo že obstoječo ledvično ali jetrno funkcijo in tako spremenijo svoj lasten metabolizem in izločanje.

2 Jetrna okvara

Vsi analgetiki z izjemo remifentanila se metabolizirajo v jetrih. Ob tem nastajajo bodisi aktivni in/ali neaktivni metaboliti. Metaboliti so lahko neaktivni, vendar kljub temu toksični, če se kopičijo v telesu.

Kako učinkovito bodo jetra metabolizirala učinkovino, je odvisno od jetrnega krvnega pretoka, od kapacitete jetrnih encimov ter od vezave

učinkovine na plazemske proteine. Ciroza jeter spremeni vse tri naštetih procese. Ob jetrni okvari je pogostejše prizadeta prva faza metabolizma (oksidacije, redukcije in hidrolize) kot druga.

Stopnjo jetrne ciroze ocenimo s pomočjo Child-Pougove klasifikacije na A (dobro kompenzirana bolezen), B (delno kompenzirana bolezen) in C (dekompenzirana bolezen). Klasifikacija zajema 5 klinično pomembnih parametrov: prisotnost oziroma odsotnost ascitesa, plazemsko koncentracijo bilirubina in albumina, protrombinski čas izražen kot INR ter stopnjo encefalopatije.

Ob hujši stopnji jetrne okvare bo tudi vpliv na metabolizem učinkovin v jetrih večji. Pri bolnikih z asimptomatsko kronično jetrno boleznijo brez ciroze bo metabolizem analgetikov v večini primerov primerljiv z zdravo populacijo ljudi. Najbolj bo okvarjen metabolizem analgetikov pri dekompenziranih bolnikih z jetrno cirozo, še posebej, če jo spremlja portalna hipertenzija ali ledvična insuficienca.

Izjema so pacienti, ki aktivno uživajo alkohol in tisti, ki uživajo veliko zdravil. Pri takšni skupini se lahko razvije hepatotoksičnost ob uživanju paracetamola ne glede na stopnjo jetrne okvare (1,2).

Izbira analgetika pri bolniku z jetrno okvaro glede na stopnjo bolečine:

• Blaga bolečina (1-3/10):

Paracetamol velja za učinkovito in varno zdravilo pri bolnikih s cirozo jeter, če se uporablja v priporočenih odmerkih in ob zagotovilu, da pacienti aktivno ne uživajo alkohola.

Ob aktivnem pitju alkohola se inducirajo jetrni encimi P450 Cyp2E1, ki so odgovorni za nastanek toksičnega metabolita, to je N-acetil-p-benzokininonimina (NAPKI). Prav tako so pri teh ljudeh kritično zmanjšane zaloge glutaciona, ki vežejo NAPKI in tako preprečijo njegov toksični učinek na hepatocite (1,2). Randomizirana, s placebom kontrolirana študija pacientov, ki so dnevno uživali več kot 3 alkoholne pijače (1 pijača je 1 dl vina) in 4 g paracetamola je pokazala, da so po 3 dneh jetrni encimi (alanin aminotferaza (ALT) in aspartat aminotferaza (AST)) ostali nespremenjeni, po 10 dneh pa so vrednosti encimov zvišale, kljub temu pa ni bilo zaznati hepatotoksičnosti. Če je zdravljenje s paracetamolom potrebno le kratek čas, je odmerek 3-4 g/dan za te bolnike varen. Če pa je potrebno zdravljenje, ki je daljše kot 3 dni, potem je maksimalen priporočen dnevni odmerek paracetamola pri teh bolnikih 2 g (3).

Pri cirozi jeter, ki ni nastala zaradi aktivnega pitja alkohola, jetrni encimi praviloma niso inducirani, prav tako glutationske rezerve niso kritično zmanjšane. Razpolovna doba paracetamola se podaljša za 2-krat. Kljub temu lahko pacienti s stabilno jetrno cirozo prejemajo ob kratkotrajni terapiji (do 3 dni) 3-4 g paracetamola /dan, ob daljši terapiji (več kot 14 dni) pa se priporoča maksimalno 2-3 g paracetamola/dan (1,2).

Nesteroidni antirevmatiki (NSAR) se v velikem obsegu metabolizirajo preko Cyp encimskega sistema ter se močno (>99%) vežejo na plazemske proteine. Zaradi tega se lahko pri jetrni cirozi njihov metabolizem in biološka uporabnost spremenita. NSAR lahko tudi povzročijo jetrno okvaro. Pojavnost je 1-8 primerov /100.000 ljudi. Običajno se pojavi 6-12 tednov po pričetku terapije. Ob njihovi uporabi se pri 15% ljudi povišajo jetrni encimi, ki se normalizirajo 4-6 tednov po prekinitvi terapije. Ker uporabo NSAR (tudi acetilsalicilne kisline) pri bolnikih z jetrno cirozo povezujejo z večjim tveganjem za krvavitev iz varic, s poslabšanjem ledvične funkcije in razvojem hepatorealnega sindroma ter z razvojem rezistence diuretikov pri zdravljenju ascitesa, se njihova uporaba odsvetuje. Pri bolnikih z blago obliko jetrne bolezni se lahko NSAR s previdnostjo uporabljajo (1,2).

Preglednica 1: Metabolizem opioidnih analgetikov

Table 1: Metabolism of opioid analgesics

>80% vezava na PP	I faza	Aktivni metaboliti	Toksični metaboliti
alfentanil	alfentanil	buprenorfin	morfin
buprenorfin	buprenorfin	kodein	petidin
fentanil	fentanil	morfin	
metadon	kodein	oksikodon	
piritramid	metadon	petidin	
remifentanil	morfin	remifentanil	
sufentanil	oksikodon	sufentanil	
	petidin	tramadol	
	sufentanil		
	tramadol		

PP = plazemski proteini

COX-2 inhibitorji so učinkoviti analgetiki z manjšim tveganjem za gastrointestinalne krvavitve in ledvično toksičnost, vendar z večjo pojavnostjo kardiovaskularnih dogodkov. Zaradi omejenih izkušenj pri zdravljenju bolnikov z jetrno cirozo se trenutno ne priporočajo v klinični praksi (2).

• Srednje močna bolečina (4-6/10):

Ne-opioidnim analgetikom lahko dodamo še šibke opioidne analgetike. Pri izbiri opioidnega analgetika pri bolniku z jetrno okvaro so pomembne naslednje lastnosti: obseg vezave na plazemske proteine, vpliv na razpolovni čas, obseg I faze metabolizma v jetrih ter nastanek aktivnih in toksičnih metabolitov (preglednica 1).

Med šibkimi opioidi ima prednost tramadol pred kodeinom. Pri tramadolu je potrebno podaljšati odmerni interval in uporabljati samo oblike s takojšnjim sproščanjem, maksimalno 50 mg na odmerek. Pacienta je potrebno skrbno spremljati zaradi možnosti razvoja serotonin skega sindroma. Uporaba kodeina se pri jetrni okvari odsvetuje. Približno 10% kodeina se namreč pretvori v morfin, ki je glavni nosilec analgetičnega učinka. Ker je pri jetrni okvari ta metabolna pot pogosto okvarjena, je učinkovitost kodeina lahko pomembno zmanjšana (1,2).

• Močna do nevzdržna bolečina (7-10/10):

Med močnimi opioidi velja za najbolj varnega remifentanil, saj se ne metabolizira v jetrih. Njegova uporaba je omejena le na hospitalizirane paciente, predvsem tiste na intenzivni terapiji (4).

Tudi hidromorfon in fentanil veljata za dobro izbiro pri pacientih z hudo jetrno okvaro. V njunem metabolizmu ne nastajajo aktivni ali toksični metaboliti. Hidromorfon se v majhnem odstotku veže na plazemske proteine in se metabolizira samo z glukoronidacijo. Kljub vsemu je potrebno pri obeh učinkovinah zmanjšati odmerek in/ali podaljšati odmerni interval ter pozorno opazovati paciente na znake sedacije, konstipacije ali zgodnje encefalopatije (1). Pri hidromorfonu se namreč pri zmerni jetrni okvari plazemska koncentracija in površina pod plazemsko krivuljo (AUC) povečata do 4-krat (5).

Metadon je dolgo delujoč opioidni analgetik. Pri bolnikih z blago in zmerno jetrno okvaro ostane njegov farmakokinetični profil nespremenjen, pri hudi jetrni okvari pa se razpolovni čas podaljša, zato se kronična uporaba odsvetuje (2,4).

Pri oksikodonu so že pri blagi in zmerni jetrni okvari maksimalne plazemske koncentracije višje za 50% napram tistim z normalno jetrno funkcijo. Prav tako se podaljša razpolovni čas oksikodona (2).

Klirens morfina in petidina je pri pacientih z jetrno cirozo zmanjšan za približno 50%. Prav tako ob kopičenju nastajata toksična metabolita, zato se njuna uporaba pri teh pacientih odsvetuje (1,2).

Buprenorfin se v velikem odstotku veže na plazemske proteine (96%). V jetrih nastaja metabolit, ki ima 1/40 aktivnosti buprenorfina. Del buprenorfina se izloča preko žolča, zato je potrebna previdnost zaradi možnosti predoziranja ob holestazah (1).

3 Ledvična okvara

V študiji, kjer je sodelovalo 205 kanadskih dializnih pacientov so ugotovili, da jih kar 80% trpi zaradi bolečine. Kar 55% jih je ocenilo bolečino kot zelo hudo (ocena 7-10 na lestvici od 0-10). Najpogostejši vzroki za bolečino so bili osteoartritis, mišično-skeletna bolečina in nevropatska bolečina (6).

Zdravljenje bolečine pri pacientih s kronično ledvično boleznijo (KLB) je zelo zahtevno, saj spremenjena farmakokinetika poruši terapevtsko okno analgetikov in poveča njihovo toksičnost.

Preden posežemo po analgetikih se priporoča uporaba nefarmakoloških pristopov (fizioterapija, lokalna terapija, akupunktura...).

Naslednji korak so analgetiki. Preden se pacientu z KLB predpiše analgetik, se priporoča da: ocenimo tip, izvor in stopnjo bolečine, izračunamo oceno glomerulne filtracije (oGF) in glede na rezultat ocenimo stopnjo KLB po mednarodni klasifikaciji od 1 do 5 (preglednica 2) (8).

Preglednica 2: Stopnja kronične ledvične bolezni (KLB)

Table 2: Chronic kidney disease (CKD) stages

Stopnja	oGF (ml/min/1,73m ²)
1	≥90 (+ proteinurija ali eritrociturija)
2	60-89 (+ proteinurija ali eritrociturija)
3	30-59
4	15-29
5	<15

Za oGF in opredelitev KLB se uporablja MDRD enačba

Nato preverimo vsa zdravila, ki jih pacient jemlje zaradi potencialnih interakcij. Ko izbiramo analgetik, se odločimo za takšnega, ki ni nefrotoksičen, ki ima kratek razpolovni čas, pri katerem ne nastajajo toksični metaboliti in ki ima nizek potencial za interakcije. Glede na stopnjo ledvične okvare prilagodimo velikost začetnega odmerka in odmerni interval. V preglednici 3 so zbrani priporočeni začetni odmerki za posamezen analgetik. Po začetnem odmerku redno ocenjujemo stopnjo bolečine s pomočjo katere od ocenjevalnih lestvic za merjenje bolečine, hkrati pa spremljamo morebitne znake prevelikega odmerjanja analgetikov ter pojav ostalih resnih stranskih učinkov. Glede na našeto nato prilagajamo odmerjanje.

Preglednica 3 prikazuje tudi možnost dializnega odstranjevanja učinkovine ter priporočeno odmerjanje analgetika v času dializnega zdravljenja.

Izbira analgetika glede na stopnjo bolečine pri bolniku z ledvično okvaro:

• Blaga bolečina (1-3/10):

Paracetamol je analgetik izbora za blago bolečino pri bolnikih s KLB. Pretežno (85%) se ga izloča skozi ledvica v obliki neaktivnih metabolitov, manj kot 5% pa se ga izloči skozi ledvica nespremenjenega. Priporoča se odmerni interval na 6 ur. Pri starejših pacientih, pri tistih, ki imajo oGF manj kot 10ml/min in tistih, ki so na hemodializi se priporoča maksimalni dnevni odmerek 3g (1,9,10,11).

Acetilsalicilna kislina se lahko kot analgetik/antipiretik samo zelo previdno uporablja pri bolnikih s KLB, še posebej pri hudi ledvični okvari, maksimalno 500mg na 6 ur. Uporaba pa se odsvetuje pri akutnem glomerulonefritisu ter pri cirozi jeter z ascitesom. Skozi ledvica se izloči 5,6-35,6% učinkovine (1,7).

NSAR se ne priporočajo pri bolnikih s KLB zaradi večjega tveganja za akutno ledvično toksičnost. Neželeni učinki NSAR na ledvicah nastanejo zaradi inhibicije prostaglandinov, ki zmanjšajo ledvični pretok in GFR. Med NSAR najmočnejše vplivata na ledvično funkcijo ketorolak in indometacin. NSAR lahko povzročijo tudi akutni intersticijski nefritis (AIN), ki se klinično kaže kot akutna ledvična odpoved z značilno proteinurijo in nefrotskim sindromom. Pogosteje AIN nastane pri uporabi ibuprofena in naproksena. Z analgetiki povzročena nefropatija lahko nastane tudi zaradi večletne uporabe NSAR. Histopatološko se kaže kot renalna papilarna nekroza in kronični intersticijski nefritis (7).

Pomemben neželeni učinek NSAR je zadrževanje vode v telesu zaradi preprečitve reabsorpcije natrija. Posledično nastajajo edemi in elektrolitske motnje. Zaradi vseh teh razlogov se NSAR pri bolnikih z ledvično okvaro ne priporočajo (7). Prilagajanje odmerjanja ob ledvični okvari ob morebitni uporabi ni potrebno, saj se manj kot 1% učinkovine izloči nespremenjene preko ledvic. Izjema je ketorolak, ki se v 60% izloči nespremenjen skozi ledvica. Pri oGF med 20-50 ml/min je maksimalni dnevni odmerek 60mg. Pri oGF<20 ml/min se njegova uporaba odsvetuje.

COX-2 inhibitorji niso dovolj raziskani pri tej skupini bolnikov, zato se njihova uporaba odsvetuje, še zlasti pri hudi ledvični okvari (7).

• Srednje močna bolečina (4-6/10):

Pri srednje močni bolečini lahko poleg zdravil za obvladovanje blage bolečine posežemo tudi po šibkih opioidih.

Kodein se v 90% izloča skozi ledvica, od tega se ga 10% izloča kot aktivni metabolit morfin. Ob ledvični okvari se upočasnijo izločanje aktivnega presnovka, zato lahko prihaja do znakov prevelikega odmerjanja, predvsem hipotenzije, sedacije, depresije dihanja, nevrotoksičnosti ter hude konstipacije. Zato je potrebna velika previdnost pri uporabi kodeina zlasti pri KLB stopnje 4 in 5 (1,11).

Tramadol se pretežno izloča skozi ledvica, 30% nespremenjen, 60% pa v obliki metabolitov. Pri stopnji KLB 4 in 5 se podaljša razpolovni čas iz 10h na 17h, zato je potrebno odmerni interval prilagoditi na 12h. Pri njegovi uporabi je potrebna previdnost predvsem zaradi tveganja za nastanek epileptičnih napadov in respiratorne depresije. Priporočene so samo oblike s takojšnjim sproščanjem. (1,7,9).

• Močna do nevzdržna bolečina (7-10/10):

Ob močni bolečini kombiniramo ne-opioidne analgetike in močne opioidne analgetike. Izogibamo se kombinaciji šibkih- zlasti tramadola in močnih analgetikov.

Preglednica 3: Odmerjanje analgetikov ob ledvični okvari (12)

Table 3: Dose adjustments of analgesics in kidney failure (12)

analgetik	začetno odmerjanje pri ledvični okvari oGF (ml/min)	Možnost dializnega odstranjevanja in odmerjanje v času dialize
NE-OPIOIDNI ANALGETIKI		
paracetamol	10-59: N, < 10: 0,5g/6h ali 1g/8h	HD, HDF/High Flux, odmerek kot pri <10.
acetilsalicilna kislina	N ne glede na oGF- uporaba se odsvetuje!	CAPD, HD, HDF/High flux, odmerek N
NSAR	N ne glede na oGF (izjema ketorolak)- uporaba se odsvetuje!	Niso odstranljivi, odmerek N
COX-2 inhibitorji	59-30: N, < 30: uporaba se odsvetuje!	Niso odstranljivi, odmerek kot pri <30.
OPIOIDNI ANALGETIKI		
alfentanil i.v.	N ne glede na oGF	ni odstranljiv, odmerek N
fentanil i.v., TD, SL	20-50: N, 10-20: 75% N, < 10: 50% N	ni odstranljiv, odmerek kot pri <10
remifentanil i.v.	N ne glede na oGF	ni odstranljiv, odmerek N
sufentanil i.v.	N ne glede na oGF	ni podatkov, odmerek N
buprenorfin TD	N ne glede na oGF	CAPD, HD, HDF/High flux, odmerek N
oksikodon i.v., per os	30-59: 75%N, 10-29: 50%N, < 10: začetni z majhnimi odmerki	HDF/High flux, odmerek kot pri <10
morfin i.v., per os	20-50: 75% N, 10-20: 50% N+ ↑OI, < 10: majhni odmerki (1,25mg) + ↑OI	HD, HDF/High flux, odmerek kot pri <10
metadon i.v., per os	10-50: N, < 10: 50% N	ni odstranljiv, odmerek kot pri <10
hidromorfon per os	30-59: 75% N, 10-30: 50% N + ↑OI, < 10: najmanjši možni odmerek+ ↑OI	HD, odmerek kot pri <10
petidin i.v.	ob morebitni uporabi ↓ odmerek in ↑OI	HD
piritramid i.v.	N ne glede na oGF	ni podatkov, odmerek N
kodein per os	30-59: 75% N, 15-29: 50% N, < 15: 50% N+ ↑OI	ni odstranljiv, odmerek kot pri <15
tramadol i.v.	15-59: 50-100mg/12h, < 15: 50mg/12h	HD, HDF/High flux, odmerek kot pri <15
tramadol per os	15-59: 50-100mg/12h, < 15: 50mg/12h	HD, HDF/High flux, odmerek kot pri <15

N= normalni odmerek, ↑OI= podaljšani odmerni interval, CAPD= kontinuirana ambulantna peritonealna dializa, HD= hemodiliza, HDF/ High flux=visoko pretočna hemodiafiltracija, TD= transdermalno, SL= sublingualno

Alfentanil, fentanil, sufentanil in remifentanil v intravenski obliki so močni analgetiki, ki se uporabljajo predvsem za perioperativno analgezijo ter kot uvod anestezijo. Odmerjanje alfentanila, remifentanila in sulfentanila ni potrebno prilagajati ledvični funkciji, pri fentanilu pa začnemo prilagajati odmerjanje, ko oGF pade pod 20 ml/min.(11).

Za zdravljenje postoperativne bolečine v intravenski obliki se večinoma uporabljata piritramid in petidin. Piritramid je varen analgetik pri bolnikih s KLB in prilagajanje ni potrebno.

Petidin se v jetrih metabolizira v več metabolitov. Eden izmed njih je nevrotoksičen normeperidin, ki se v 21 % izloča skozi ledvica. Razpolovni čas petidina je 3,5 ur. Ob ledvični okvari se podaljša razpolovni čas neormeperidina na 24-48 h. Zaradi akumulacije se poveča tveganje za epileptične napade. Uporaba pri bolnikih s KLB se odsvetuje (4).

Morfin, metadon, oksikodon in hidromorfon so močni opioidni analgetiki, ki jih najdemo v peroralnih oblikah, morfin in metadon pa tudi v intravenski obliki.

Morfin se v jetrih metabolizira do dveh aktivnih metabolitov, ki se nato izločata skozi ledvica. Normorfin je eden izmed aktivnih metabolitov, ki je v primeru akumulacije nevrotoksičen. Tudi 2-12% morfina se izloči nespremenjenega skozi ledvica. Zaradi navedenega je potrebno že pri 2. stopnji KLB odmerek morfina zmanjšati na 75%. Pri 3. stopnji KLB je potrebno odmerek zmanjšati za 25%, odmerjanje pa ne sme biti krajše kot na 6h. Uporaba morfina pri stopnji 4 in 5 ni priporočljiva. V kolikor ga

bolnik vseeno potrebuje, je potrebno začetni odmerek dodatno znižati in podaljšati odmerni interval (11,12).

Uporaba metadona je relativno varna pri ledvični okvari. V jetrih ne nastajajo aktivni metaboliti. Skozi ledvica se izloči 21% nespremenjenega metadona. Pri ledvični okvari se pospeši izločanje preko blata. Prilagajanje odmerjanja ni potrebno, razen pri stopnji 5, kjer se priporoča 50% začetni odmerek.

Pri metabolizmu oksikodona v jetrih nastajata aktivna metabolita. Približno 19% oksikodona se izloči skozi ledvica v nespremenjeni obliki. Razpolovni čas oksikodona je 3h. Eliminacija oksikodona pri ledvični okvari je zelo upočasnjena, prav tako eliminacija metabolitov. Pri KLB stopnje 2 se priporoča 75% začetnega normalnega odmerka, pri stopnji 3 pa le 50% začetnega normalnega odmerka. Pri oGF manj kot 10ml/min se uporaba oksikodona odsvetuje. (11).

Hidromorfon se v jetrih metabolizira do neaktivnih metabolitov. Skozi ledvice se izloči 75% učinkovine, od tega 7% nespremenjenega, ostalo pa v obliki metabolitov. Nekaj hidromorfona se izloči tudi preko blata. Ob ledvični okvari pride do akumulacije hidromorfona in metabolitov. Pri stopnji 3 KLB se AUC poveča za 2-krat, razpolovni čas pa ostane enak. Pri stopnji 4 in 5 KLB pa se AUC poveča za 4x, za 3x pa se podaljša tudi razpolovni čas, ki je ob normalni ledvični funkciji pri obliki s podaljšanim sproščanjem 11 ur. Odmerjanje hitromorfona pri stopnji 3 KLB prilagodimo tako, da zmanjšamo odmerek, pri stopnji 4 in 5 pa je poleg zmanjšanja odmerka potrebno tudi podaljšati odmerni interval (5,11).

Med transdermalnimi oblikami za lajšanje močne bolečine so na tržišču transdermalni obliži s fentanilom in buprenorfinom. Fentanil se v jetrih metabolizira do neaktivnega metabolita norfentanila. Skozi ledvice se izloči 7-10% nespremenjenega fentanila in 75% metabolita. Približno 9% fentanila v obliki metabolita se izloči preko blata. Pri ledvični okvari začetni odmerek prilagajamo oGF. Pri buprenorfinu začetnega odmerka ne rabimo prilagajati ledvični okvari. Vseeno se je priporočljivo izogibati začetnim visokim odmerkom (11,12).

Pri sublingvalni obliki fentanila so priporočila za odmerjanje pri okvari ledvične funkcije enaki kot za transdermalno in intravensko obliko (12).

4 Sklep

Pri bolniku z okvaro jetrne in/ali ledvične funkcije moramo biti previdni pri izbiri in odmerjanju analgetikov zaradi spremenjenega metabolizma in izločanja. Pri takšnem bolniku vedno najprej poskusimo z nefarmakološkimi ukrepi. Če ti ne zadostujejo posežemo po analgetikih.

Pri okvari jeter moramo zlasti paziti na bolnike z jetrno cirozo. Za blago bolečino je najvarnejši analgetik paracetamol v odmerku do 3g/dan, če pacienti aktivno ne uživajo alkohola. Za srednje močno bolečino ima tramadol prednost pred kodeinom. Za močno bolečino sta med najbolj varnimi fentanil in hidromorfon, v intenzivni terapiji pa remifentanil. Izogibati se je potrebno petidina in morfina, pri katerih ob akumulaciji metaboliti delujejo nevrotoksično, ter metadona pri hudi jetrni okvari.

Pri okvari ledvic je potrebno najprej oceniti stopnjo ledvične okvare. Pri blagi bolečini je najbolj varna izbira paracetamol. Pri zmerni bolečini je potrebno ustrezno prilagoditi odmerek tramadola ali kodeina ter podaljšati odmerni interval. Tramadol za razliko od kodeina lahko odstranimo z dializo. Pri hudi bolečini se najprej odločimo, katero farmacevtsko obliko potrebujemo. Če potrebujemo intravensko obliko, so varne možnosti alfentanil, sufentanil, remifentanil, metadon in piritramid. Pri fentanilu, oksikodonu ter morfinu je potrebno odmerek ustrezno prilagoditi zmanjšani ledvični funkciji. Med peroralnimi oblikami

je najbolj varen metadon, pri vseh ostalih moramo odmerke prilagajati že pri zmerni okvari ledvične funkcije. Pri transdermalnih oblikah je potrebno odmerke prilagajati pri fentanilu, ne pa tudi pri buprenorfinu.

Pri vsakem bolniku z okvarjeno ledvično in/ali jetrno funkcijo je potrebno redno ocenjevati stopnjo bolečine ter pozorno spremljati pojav stranskih učinkov, zapletov ali toksičnih znakov predoziranja.

5 Literatura

1. Chandok N, Watt KDS. Pain Management in the Cirrhotic Patient: The Clinical Challenge. *Mayo Clin Proc* 2010;85(5):451-458.
2. UpToDate®. Management of pain in patients with cirrhosis. <http://www.uptodate.com/contents/management-of-pain-in-patients-with-cirrhosis>. Dostop: 28.12.2011.
3. Heard K, Green JL, Bailey JE, Bogdan GM, Dart RC. A randomized trial to determine the change in alanine aminotransferase during 10 days of paracetamol (acetaminophen) administration in subjects who consume moderate amounts of alcohol. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:283-290.
4. Murphy EJ. Acute Pain Management Pharmacology for the Patient with Concurrent Renal or Hepatic Disease. *Anaesth Intensive Care* 2005;33:311-322.
5. Baza podatkov o zdravilih. Jurnista- Povzetek glavnih značilnosti zdravila. <http://www.zdravila.net>. Dostop: 17.1.2012.
6. Davison SN. Pain in hemodialysis patients: prevalence, cause, severity and management. *Am J Kidney Dis* 2003;42(6):1239-47.
7. Rifkin BS, Parazella MA. Analgesic Therapy in Patients with Chronic Kidney Disease: A Case-Based Approach. *Hospital Physician* 2005;43:13-22.
8. Malovrh M. Vodenje bolnika s kronično ledvično boleznijo. In: Kovač D, Lindič J et al: *Bolezni ledvic*. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo. Univerzitetni klinični center Ljubljana 2008:173-179.
9. Glick N, Davison SN. Managing Chronic Pain in Advanced Chronic Kidney Disease. *US Nephrology* 2011;6(1):21-28.
10. Phuong-Chi T, Toscano E et al. Pain management in patients with chronic kidney disease. *NTD Plus* 2009;2:111-118.
11. Murtagh FEM, Chai MO et al. The Use of Opioid Analgesia in End-Stage Renal Disease Patients Managed Without Dialysis: Recommendations for Practice. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2007;21(2):5-16.
12. Ashley C, Currie A. *The Renal Drug Handbook*, Third Edition 2009.