

Bezpieczna farmakoterapia objawów u pacjentów ze schyłkową przewlekłą chorobą nerek – wnioski z ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy pracujących w ośrodkach opieki paliatywnej

Safe pharmacotherapy of symptoms in patients with end-stage kidney disease – results of a questionnaire performed on physicians working in palliative care units

Aleksandra Kotlińska-Lemieszek, Ewa Deskur-Śmielecka

Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp: Specjaliści medycyny paliatywnej coraz częściej biorą udział w opiece nad pacjentami z niewydolnością nerek.

Cel pracy: Ocena znajomości zasad przepisywania podstawowych leków stosowanych w łagodzeniu objawów u pacjentów ze schyłkową przewlekłą niewydolnością nerek przez lekarzy pracujących w ośrodkach opieki paliatywnej.

Materiał i metody: Lekarzy pracujących w jednostkach opieki paliatywnej poproszono o wypełnienie ankiety dotyczącej zasad stosowania 40 podstawowych leków w postępowaniu objawowym u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek ($GFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Wyniki: Ankiety wypełniło 65 lekarzy. Uzyskano 36,9–81,5% poprawnych odpowiedzi w odniesieniu do poszczególnych leków. Lekarze wykazali się najlepszą znajomością zasad stosowania leków przeciwbólowych. Najwięcej błędnych odpowiedzi dotyczyło leków przeciwpadaczkowych, mirtazapiny, wenlafaksyny, kwasu ibandronowego i baklofenu. W przypadku 13,8–58,3% odpowiedzi leki, których należy unikać u chorych ze znacznym stopniem upośledzenia czynności nerek, zakwalifikowano błędnie jako bezpieczne lub wymagające ostrożnego stosowania w zredukowanych dawkach, co dotyczyło takich leków, jak: niesteroidowe leki przeciwzapalne, diazepam, fenytoina, mirtazapina, duloksetyna, wenlafaksyna, rysperydon, fenobarbital, bisfosfoniary i baklofen. W omówieniu pracy przedstawiono podstawowe zalecenia dotyczące prawidłowego ordynowania leków stosowanych w celu łagodzenia objawów u chorych z upośledzoną czynnością nerek, opracowane na podstawie literatury.

Wnioski: Przeprowadzone badanie wskazuje na niewystarczający poziom wiedzy wśród lekarzy opiekujących się pacjentami w opiece paliatywnej na temat sposobu wyboru i dawkowania leków podawanych w celu łagodzenia objawów u chorych ze schyłkową przewlekłą chorobą nerek oraz potrzebę opracowania i rozpowszechnienia zaleceń na ten temat.

Słowa kluczowe: farmakoterapia, opieka paliatywna, niewydolność nerek.

Abstract

Introduction: Palliative care specialists are more commonly involved in the care of patients with renal insufficiency.

The aim of the study: Evaluate the knowledge of physicians working in palliative care about prescribing essential drugs used for symptom control in patients with end-stage kidney disease.

Material and methods: Physicians working in palliative care were asked to fill in a questionnaire on prescribing 40 essential drugs used for symptom control in patients with end-stage kidney disease ($GFR < 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$).

Results: The questionnaire was filled in by 65 physicians. The percentage of correct answers to all questions equalled 36.9–81.5. The respondents showed the best knowledge of the principles of using analgesics. The most erroneous responses concerned antiepileptics, mirtazapine, venlafaxine, ibandronic acid, and baclofen. In the case of 13.8–58.3% of answers, drugs that should be avoided if possible in patients with significant renal impairment were erroneously classified as safe or to be used cautiously in reduced doses, which concerned non-steroidal anti-inflammatory drugs, diazepam,

phenytoin, mirtazapine, duloxetine, venlafaxine, risperidone, phenobarbital, bisphosphonates, and baclofen. Based on the literature, the basic recommendations for the correct prescribing of medicines used to relieve symptoms in patients with impaired renal function are presented in the discussion.

Conclusions: The presented study indicates insufficient level of knowledge among palliative care physicians about the choice and dosage of medicines used to relieve symptoms in patients with end-stage kidney disease, and the need to develop recommendations on this topic.

Key words: drug therapy, palliative care, renal insufficiency.

Adres do korespondencji:

dr Aleksandra Kotlińska-Lemieszek, Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, os. Rusa 25A, 60-592 Poznań, e-mail: olalemieszek@op.pl

WSTĘP

Specjaliści medycyny paliatywnej coraz częściej biorą udział w opiece nad pacjentami z przewlekłą chorobą nerek jako chorobą podstawową lub towarzyszącą innym przewlekłym, postępującym chorobom, w tym nowotworom. Częstość występowania zaburzeń funkcji nerek u pacjentów z chorobą nowotworową jest zróżnicowana – w zależności od zaawansowania choroby i zastosowanej metody oceny mieści się w szerokich granicach od 6% do 60% [1–3]. Badanie przeprowadzone wśród chorych na oddziale medycyny paliatywnej wskazuje, że zaburzenia czynności nerek [eGFR (szacowane przesączanie kłębuszkowe) < 60 ml/min/1,73 m²] mogą dotyczyć nawet połowy tej grupy, a u 10% filtracja kłębuszkowa przyjmuje wartości < 30 ml/min/1,73 m² [4]. Właściwe stosowanie leków, z uwzględnieniem stopnia upośledzenia czynności nerek, stanowi główny warunek dobrej kontroli objawów.

CEL PRACY

Celem niniejszej pracy była ocena znajomości zasad przepisywania podstawowych leków stosowanych w łagodzeniu objawów u pacjentów z GFR (przesączanie kłębuszkowe) < 15 ml/min/1,73 m² przez lekarzy pracujących w ośrodkach opieki paliatywnej.

MATERIAŁ I METODY

Lekarzy pracujących w jednostkach opieki paliatywnej poproszono o wypełnienie ankiety dotyczącej bezpieczeństwa stosowania 40 leków zalecanych w leczeniu objawowym u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową i schyłkową przewlekłą chorobą nerek (GFR < 15 ml/min/1,73 m²). Ankieta została przygotowana na podstawie aktualnych zaleceń dotyczących przepisywania leków stosowanych w leczeniu objawowym u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, opracowanych z uwzględ-

nieniem obecnie dostępnych baz danych tworzonych na podstawie dobrej jakości badań naukowych [5–10]. Ankieta ta obejmowała leki przeciwbólowe opioidowe (tramadol, morfinę, oksykodon, fentanyl, buprenorfinę i metadon) oraz nieopiodowe [niesteroïdowe leki przeciwzapalne (NLPZ), paracetamol], benzodiazepiny (lorazepam, klonazepam, midazolam, diazepam), leki przeciwdrgawkowe (kwas walproinowy, karbamazepinę, okskarbazepinę, lewetiracetam, gabapentynę, pregabalinę, fenytoinę i fenobarbital), leki przeciwdepresyjne (amitryptylinę, sertralinę, citalopram, mirtazapinę, duloksetynę i wenlafaksynę), leki przeciwpsychotyczne (haloperidol, lewomepromazynę, olanzapinę, kwetiapinę i rysperydon) oraz inne często stosowane leki, takie jak kortykosteroidy, bisfosfoniany, tizanidynę, baklofen, metoklopramid, buskopolizynę, ondansetron i środki przeczyszczające [10]. Ankietowani zostali poproszeni o zakwalifikowanie wyżej wymienionych leków do następujących kategorii: 1) leki, które są w pełni bezpieczne (nie wymagają modyfikacji dawki); 2) leki, które należy stosować ostrożnie, w zmniejszonych dawkach; 3) leki, których należy unikać u chorych z upośledzoną czynnością nerek przy GFR < 15 ml/min/1,73 m². Dodatkowo zebrano informacje dotyczące posiadanych specjalizacji oraz stażu pracy w medycynie paliatywnej.

WYNIKI

Ankiety wypełniło 65 lekarzy (81%). W tej grupie 50 osób (76,9%) miało tytuł specjalisty w dziedzinie medycyny paliatywnej lub było w trakcie specjalizacji z medycyny paliatywnej, 27 (41,5%) posiadało specjalizację z chorób wewnętrznych, 10 (15,4%) z anestezjologii, 9 (14,8%) z medycyny rodzinnej, 5 (7,7%) z neurologii. Pozostali posiadali inne specjalizacje lub nie wskazali specjalizacji podstawowej. Z kolei 58 (89,2%) osób wskazało, że pracuje w ośrodku związanym z medycyną paliatywną, przy czym mediana stażu pracy wynosiła 12 lat (od 6 miesięcy do 26 lat).

Leki przeciwbólowe

Większość respondentów poprawnie określiła tramadol, morfinę i oksykodon jako leki, których dawka powinna być zmniejszona u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (52,3–69,2%). Około 8–10% ankietowanych błędnie uważało te leki za w pełni bezpieczne (niewymagające modyfikacji dawki) w tej grupie chorych. W przypadku fentanylu, buprenorfiny i metadonu 72,3–81,5% respondentów poprawnie uznało trzy wymienione opioidy za bezpieczne. Odsetek błędnych odpowiedzi (leków tych należy unikać) był niski (1,5–4,6%). Zdecydowana większość respondentów (81,5%) wiedziała, że u pacjentów z $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ nie należy stosować niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Około 14% ankietowanych błędnie stwierdziło, że NLPZ mogą być w tej grupie chorych stosowane w mniejszych dawkach (tab. 1.). Gorsza była znajomość farmakokinetyki paracetamolu – prawie jedna czwarta ankietowanych niesłusznie uznała ten lek za bezpieczny w niewydolności nerek.

Benzodiazepiny i leki przeciwdrgawkowe

Większość respondentów (56,9–67,7%) poprawnie zaklasyfikowała benzodiazepiny. Najwięcej błędnych odpowiedzi dotyczyło diazepamu (37%, brak

odpowiedzi – 6,2%), 17% lekarzy nie wiedziało, że midazolam wymaga ostrożnego stosowania w schyłkowej niewydolności nerek (tab. 2.). Co najmniej 70% ankietowanych poprawnie zaklasyfikowało nowsze leki przeciwdrgawkowe (okskarbazepina, lewetiracetam, gabapentyna, pregabalina) jako wymagające modyfikacji dawki, jednocześnie aż 13,8–15,4% lekarzy błędnie wskazało gabapentynę i pregabalinę jako leki bezpieczne (niewymagające modyfikacji dawki) w schyłkowej niewydolności nerek. Największy odsetek błędów dotyczył fenytoiny i fenobarbitalu (tylko 43,1–47,7% prawidłowych odpowiedzi wskazujących, że obu tych leków należy unikać, gdy $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Podobnie, mniej niż 50% respondentów wiedziało, że kwas walproinowy i karbamazepina należą zgodnie z aktualną wiedzą do leków niewymagających zmiany dawki u chorych z mocznicą [5].

Leki przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne

Większość ankietowanych (66,2–72,3%) poprawnie zaklasyfikowała sertralinę, amitryptylinę i citalopram (tab. 3.). W przypadku mirtazapiny, duloksetyny i wenlafaksyny respondenci w ponad 90% słusznie identyfikowali je jako leki, które nie są bezpieczne w niewydolności nerek, ale mieli problem

Tabela 1. Liczba (%) odpowiedzi dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków przeciwbólowych u pacjentów z $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Poprawne odpowiedzi zacieniowano

	Tramadol	Morfina	Oksykodon	Fentanyl	Buprenorfina	Metadon	NLPZ	Paracetamol
Leki bezpieczne	7 (10,8)	7 (10,8)	5 (7,7)	51 (78,5)	53 (81,5)	47 (72,3)	0 (0,0)	15 (23,1)
Stosować ostrożnie, w mniejszej dawce	41 (63,1)	34 (52,3)	45 (69,2)	11 (16,9)	9 (13,8)	11 (16,9)	9 (13,8)	42 (64,6)
Należy unikać	15 (23,1)	22 (33,8)	11 (16,9)	1 (1,5)	1 (1,5)	3 (4,6)	53 (81,5)	7 (10,8)
Brak odpowiedzi	2 (3,1)	2 (3,1)	4 (6,2)	2 (3,1)	2 (3,1)	4 (6,2)	3 (4,6)	1 (1,5)

GFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (glomerular filtration rate); *NLPZ* – niesteroidowe leki przeciwzapalne

Tabela 2. Liczba (%) odpowiedzi dotyczących bezpieczeństwa stosowania benzodiazepin i leków przeciwdrgawkowych u pacjentów z $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Poprawne odpowiedzi zacieniowano

	Lorazepam	Klonazepam	Midazolam	Diazepam	Kwas walproinowy	Karbamazepina	Okskarbazepina	Lewetiracetam	Gabapentyna	Pregabalina	Fenytoina	Fenobarbital
Leki bezpieczne	44 (67,7)	5 (7,7)	11 (16,9)	4 (6,2)	31 (47,7)	27 (41,5)	2 (3,1)	2 (3,1)	10 (15,4)	9 (13,8)	3 (4,6)	2 (3,1)
Stosować ostrożnie, w mniejszej dawce	15 (23,1)	37 (56,9)	44 (67,7)	20 (30,8)	31 (47,7)	31 (47,7)	46 (70,8)	48 (73,8)	47 (72,3)	47 (72,3)	25 (38,5)	29 (44,6)
Należy unikać	4 (6,2)	20 (30,8)	8 (12,3)	37 (56,9)	3 (4,6)	6 (9,2)	10 (15,4)	10 (15,4)	8 (12,3)	9 (13,8)	31 (47,7)	28 (43,1)
Brak odpowiedzi	2 (3,1)	3 (4,6)	2 (3,1)	4 (6,2)	0	1 (1,5)	7 (10,8)	5 (7,7)	0	0	6 (9,2)	6 (9,2)

GFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (glomerular filtration rate)

z zakwalifikowaniem do grupy wymagającej ostrożności lub zmniejszenia dawki lub do grupy leków, których należy unikać (rozkład odpowiedzi po ok. 50%; 43,1–50,8% poprawnych odpowiedzi). Nieco gorsza była znajomość zaleceń odnośnie do neuroleptyków – 53,8–64,6% ankietowanych poprawnie zaklasyfikowało olanzapinę, kwetiapinę, lewomepromazyne i rysperydon. W przypadku rysperydonu, którego należy unikać u chorych w niewydolności nerek, ponad 1/3 respondentów błędnie uważała, że lek ten jest zalecany do ostrożnego stosowania lub bezpieczny (3,1%). Haloperidol został poprawnie zaklasyfikowany jako lek wymagający ostrożności i zmniejszenia dawki przez 66% respondentów, jednak ponad 20% lekarzy uznało błędnie ten lek za bezpieczny w schyłkowej niewydolności nerek. Ponad połowa ankietowanych wiedziała, że olanzapina jest lekiem bezpiecznym u tych pacjentów.

Inne leki stosowane w leczeniu objawowym u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową

Znajomość zaleceń odnośnie do kortykosteroidów, buskolizyny i ondansetronu była dobra (63,1–66,2% poprawnych odpowiedzi) (tab. 4.). Podobnie uzyskano wysoki odsetek poprawnych odpowiedzi w odniesieniu do dożylnych bisfosfonianów (ponad 72% poprawnych odpowiedzi), jednak 1/5 osób twierdziła błędnie, że leki te mogą być stosowane bezpiecznie z ograniczeniem dawki. Gorsza była znajomość zasad stosowania kwasu ibandronowego (46,2% poprawnych odpowiedzi; 18,5% ankietowanych błędnie zakwalifikowało kwas ibandronowy jako lek bezpieczny, ta sama liczba uważała, że leku tego należy unikać w schyłkowej niewydolności ne-

Tabela 3. Liczba (%) odpowiedzi dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków przeciwdepresyjnych i przeciwpsychotycznych u pacjentów z GFR < 15 ml/min/1,73 m². Poprawne odpowiedzi zacięniowano

	Sertralina	Amitrypylina	Citalopram	Mirtazapina	Duloksetyna	Wenlafaksyna	Olanzapina	Haloperidol	Kwetiapina	Lewomepromazyne	Rysperydon
Leki bezpieczne	43 (66,2)	6 (9,2)	9 (13,8)	5 (7,7)	4 (6,2)	5 (7,7)	35 (53,8)	14 (21,5)	6 (9,2)	3 (4,6)	2 (3,1)
Stosować ostrożnie, w mniejszej dawce	20 (30,8)	45 (69,2)	47 (72,3)	29 (44,6)	25 (38,5)	27 (41,5)	25 (38,5)	43 (66,2)	42 (64,6)	40 (61,5)	24 (36,9)
Należy unikać	1 (1,5)	9 (13,8)	4 (6,2)	28 (43,1)	33 (50,8)	30 (46,2)	4 (6,2)	6 (9,2)	14 (21,5)	18 (27,7)	36 (55,4)
Brak odpowiedzi	1 (1,5)	5 (7,7)	5 (7,7)	3 (4,6)	3 (4,6)	3 (4,6)	1 (1,5)	2 (3,1)	3 (4,6)	4 (6,2)	3 (4,6)

GFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (glomerular filtration rate)

Tabela 4. Liczba (%) odpowiedzi dotyczących bezpieczeństwa stosowania różnych leków wykorzystywanych w leczeniu objawowym u pacjentów z GFR < 15 ml/min/1,73 m². Poprawne odpowiedzi zacięniowano

	Kortykosteroidy	Dożylne bisfosfoniany	Kwas ibandronowy	Tizanidyna	Baklofen	Metoklopramid	Buskolizyna	Ondansetron	Leki przeciwcieczające
Leki bezpieczne	43 (66,2)	2 (3,1)	12 (18,5)	2 (3,1)	5 (7,7)	14 (21,5)	41 (63,1)	43 (66,2)	35 (53,8)
Stosować ostrożnie, w mniejszej dawce	15 (23,1)	13 (20,0)	30 (46,2)	35 (53,8)	33 (50,8)	41 (63,1)	19 (29,2)	19 (29,2)	20 (30,8)
Należy unikać	2 (3,1)	47 (72,3)	12 (18,5)	16 (24,6)	24 (36,9)	7 (10,8)	1 (1,5)	2 (3,1)	4 (6,2)
Brak odpowiedzi	5 (7,7)	3 (4,6)	11 (16,9)	12 (18,5)	3 (4,6)	3 (4,6)	4 (6,2)	1 (1,5)	6 (9,2)

GFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (glomerular filtration rate)

rek, 17% nie udzieliło odpowiedzi), metokloprami-
du (aż 21,5% błędnie zakwalifikowało ten lek jako
bezpieczny, niewymagający modyfikacji dawki),
baklofenu (tylko 36,9% poprawnych odpowiedzi)
i tizanidyny (53,8% poprawnych odpowiedzi, 18,5%
– brak odpowiedzi). Prawie 8% osób ankietowanych
błędnie uważało, że baklofen może być bezpiecznie
stosowany w schyłkowej niewydolności nerek.
Prawie połowa (46,2%) ankietowanych miała wątpliwości
lub udzieliła niepoprawnej odpowiedzi co do
bezpieczeństwa stosowania leków przeczyszczających
w niewydolności nerek.

OMÓWIENIE

Leki stosowane w celu kontroli objawów należą
do różnych grup farmakologicznych i większość
z nich charakteryzuje się poważnymi działaniami
niepożądanymi. W przypadku leków, które są
wydalane z organizmu drogą nerek w postaci aktywnej
lub w postaci aktywnych metabolitów, ryzyko powikłań
na skutek kumulacji u chorych z upośledzoną
czynnością tego narządu jest największe (tab. 5.).
Badanie pokazuje, że istnieje znaczne ryzyko popełnienia
błędów przy zalecaniu tych leków.

Leki przeciwbólowe

W przypadku leków opioidowych odsetek
odpowiedzi prawidłowych był najwyższy (52,3–81,5%).
Fentanyl, buprenorfina i metadon są to opioidy III
stopnia drabiny analgetycznej, które mogą być
stosowane bezpiecznie u pacjentów z niewydolnością
nerek. Leki te są pozbawione aktywnych metabolitów
(fentanyl, metadon) lub posiadają metabolity o
właściwościach opioidowych, jednak przenikające
przez barierę krew–mózg w niewielkim stopniu
(buprenorfina). Tramadol, morfina i oksykodon z kolei
posiadają aktywne metabolity, które mogą podlegać
kumulacji u chorych ze schyłkową niewydolnością
nerek i w związku z tym wymagają stosowania
ostrożnego, od niższej dawki. Spośród trzech
wymienionych leków ryzyko kumulacji jest największe
w przypadku morfiny (aktywny metabolit morfino-
-6-glukuronian charakteryzuje siłą działania
opioiowego kilkakrotnie przewyższająca siłę
działania morfiny, a jednocześnie jego stężenia
przekraczają od kilku do ponad 20 razy stężenie
samej morfiny w surowicy, w zależności od drogi
podania).

Większość respondentów (81,5%) poprawnie
zauważyła, że u chorych ze schyłkową niewydolnością
nerek należy unikać NLPZ, co wynika z ryzyka
działania nefrotoksycznego tej grupy leków.
Chociaż żaden z respondentów nie wskazał, że
leki te mogą być uznane za bezpieczne u chorych
z niewydolnością nerek, to może niepokoić fakt,
że aż co

szósty uważał, że mogą być one stosowane z
ograniczeniem dawki. Spośród pozostałych leków
nieopioiowych paracetamol wymaga stosowania z
ostrożnością (1/4 błędnych odpowiedzi). Jego
metabolity mogą podlegać kumulacji i wywierać
działanie nefrotoksyczne u chorych z niewydolnością
nerek.

Benzodiazepiny i leki przeciwdrgawkowe

Odsetek poprawnych odpowiedzi dotyczących
benzodiazepin wahał się w zakresie 56,9–67,7%.
Wszystkie leki wywierające depresyjny wpływ na
ośrodkowy układ nerwowy (OUN), w tym
szczególnie benzodiazepiny, u chorych z
niewydolnością nerek powinny być stosowane
rozpoczynając od niskich dawek. Lekiem z
wyboru spośród benzodiazepin jest lorazepam
(brak aktywnych metabolitów, nie stwierdzono
kumulacji leku). Lek ten został właściwie
wskazany przez 67,7% respondentów. Podobny
odsetek poprawnych odpowiedzi podano w
przypadku midazolamu, który wymaga
stosowania ostrożnego, w zmniejszonych
dawkach, jednak aż 17% osób uważało błędnie,
że jest to lek bezpieczny, niewymagający
modyfikacji dawki. Należy pamiętać, że
midazolam posiada aktywny metabolit
glukuronian α -hydroksymidazolamu,
który może podlegać kumulacji u chorych z
GFR < 15 ml/min/1,73 m². Klonazepam i
diazepam cechują się długim okresem
półtrwania (do 60 godzin). Oba leki
posiadają aktywne metabolity. U chorych ze
schyłkową niewydolnością nerek nie zaleca się
stosowania diazepam z uwagi na ryzyko
kumulacji nordiazepamu, aktywnego
metabolitu diazepam u okresie półtrwania
sięgającym 200 godzin.

Odsetek poprawnych odpowiedzi w odniesieniu
do leków przeciwpadaczkowych wahał się w
granicach 41,5–73,8%. W przypadku gabapentyny
i pregabaliny (leki rekomendowane w leczeniu
bólów neuropatycznych) przekraczał on 70%.
Oba te leki są wydalane przez nerki w postaci
niezmienionej i w związku z tym wymagają
znacznej redukcji dawki u chorych z
upośledzoną czynnością nerek. Podobnie,
dawki okskarbazepiny i lewetiracetamu
powinny być stosowane ostrożnie, z redukcją
dawki. W przypadku okskarbazepiny ma to
związek z ryzykiem kumulacji aktywnego
metabolitu tego leku, w przypadku lewetiracetamu
– kumulacji macierzystego leku. Gabapentyna,
pregabalina i lewetiracetam mogą być
stosowane również u chorych dializowanych.
Wymagają w tych przypadkach
podawania bezpośrednio po dializie (są
eliminowane w trakcie dializy). Ponad połowa
respondentów udzieliła błędnej odpowiedzi
w odniesieniu do fenytoiny. Jak wykazano,
u chorych z niewydolnością nerek wzrasta
wolna (aktywna) frakcja leku w surowicy,
co może prowadzić do powikłań toksycznych.
Lekiem, którego należy unikać w tej

Tabela 5. Leki stosowane w łagodzeniu objawów a niewydolność nerek – krótka charakterystyka i zalecenia odnośnie do zasad stosowania w zależności od stopnia upośledzenia czynności nerek – opracowane na podstawie piśmiennictwa [5–10]

Grupa leków	T 1/2 (godz.)	Aktywne metabolity	Kumulacja leku	Usuwanie w trakcie dializy	Zalecenie	Dawkowanie, dawki początkowe*		
						GFR 20–50 ml/min	GFR 10–20 ml/min	GFR < 10 ml/min
buprenorfina	TD 25–36, SL 24–69	nie	nie	nie	ogólnie bezpieczny	dawka normalna	dawka normalna, unikaj wysokich dawek	50–75% dawki, unikaj wysokich pojedynczych dawek TD – dawka normalna
fentanyl	TD 13–22, IV 3–14, SC 6–16, TM 2–44	nie	nie	nie	ogólnie bezpieczny	75% dawki	75% dawki	50% dawki
kodeina, dihydrokodeina	2,5–3,5; 3,5–4,5	tak	tak	tak	stosuj ostrożnie	dawka normalna	50% dawki	25% dawki
morfina	1,5–4,5	tak	tak	tak	stosuj ostrożnie	75% dawki	50% dawki	25% dawki
metadon	5–130	nie	nie	nie	ogólnie bezpieczny	dawka normalna	dawka normalna	50–75% dawki
oksykodon	3,5	tak	tak	brak danych	stosuj ostrożnie	75% dawki	75% dawki	50% dawki
tapentadol	4, SR 5–6	nie	nie	tak	stosuj ostrożnie (brak badań)	dawka normalna	niezalecany z uwagi na brak obecnie badań u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek	niezalecany z uwagi na brak obecnie badań u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek
tramadol	6	tak	tak	tak	stosuj ostrożnie	dawka normalna	50% dawki	50% dawki
amitriptylina	9–25	tak	możliwa	nie	stosuj ostrożnie	dawka normalna	dawka normalna, niższe dawki mogą być wystarczające	PO: od 10 mg/hoc niższe dawki mogą być wystarczające
baklofen	3–4	nie	tak	tak	unikaj, jeżeli możliwe	dawka 5 mg 3 × dziennie	dawka 5 mg 2 × dziennie	jeżeli konieczne: PO: maksymalnie 5 mg 1 × dziennie, pacjenci poddawani HD: dawka po dializie
bisfosfoniary: pamidronian disodowy, kwas zoledronowy	1–27; 146	nie	tak	nie	unikaj, jeżeli możliwe; leki nefrotoksyczne	niezalecane z uwagi na nefrotoksyczność, w przypadku hiperkalcemii u chorego na nowotwór: stosuj według zaleceń specjalisty chorób nerek	niezalecane z uwagi na nefrotoksyczność, w przypadku hiperkalcemii u chorego na nowotwór: stosuj według zaleceń specjalisty chorób nerek	niezalecane z uwagi na nefrotoksyczność, w przypadku hiperkalcemii u chorego na nowotwór: stosuj według zaleceń specjalisty chorób nerek

Tabela 5. Cd.

Grupa leków	T 1/2 (godz.)	Aktywne metabolity	Kumulacja leku	Usuwany w frakcji dializy	Zalecenie	Dawkowanie, dawki pocztątkowe*	
						GFR 20–50 ml/min	GFR 10–20 ml/min GFR < 10 ml/min
butylobromek hioscyny	5–10	nie	nie	nie	ogólnie bezpieczny	dawka normalna	dawka normalna PO: od 10 mg 1 × dziennie, niższe dawki mogą być wystarczające
citalopram	36	tak	możliwa	nie	stosuj ostrożnie	dawka normalna	dawka normalna PO: od 10 mg 1 × dziennie, niższe dawki mogą być wystarczające
diazepam	25–50 (aktywny metabolit ≤ 200)	tak	tak	nie	unikaj, jeśli możliwe	dawka normalna	jeżeli konieczne: stosuj od 50% dawki
duloksetyna	8–17	nie	tak	nie	unikaj, jeśli możliwe	jeżeli konieczne: od niskiej dawki	jeżeli konieczne: stosuj niższe dawki PO: od ≤ 30 mg/noc
fenobarbital	75–120	nie	możliwa	nie	unikaj, jeśli możliwe	jeżeli konieczne: stosuj ostrożnie, unikaj wysokich dawek	jeżeli konieczne: 50% dawki, unikaj wysokich dawek
fenytoina	20–60	nie	↑ frakcji wolnej fenytoiny	nie	unikaj, jeśli możliwe	jeżeli konieczne, dawka jak przy prawidłowej czynności nerek, wskazane monitorowanie stężenia w surowicy (frakcji wolnej leku)	jeżeli konieczne, dawka jak przy prawidłowej czynności nerek, wskazane monitorowanie stężenia w surowicy (frakcji wolnej leku)
gabapentyna	5–7	nie	tak	tak	stosuj ostrożnie	CrCl 30–50 ml/min: dawka od 100 mg 3 × dziennie do 300 mg 3 × dziennie	CrCl < 15 ml/min: pacjenci niedializowani i poddawani PD: PO: od 100 mg co drugi dzień/noc; miareczkuj powoli, pacjenci poddawani HD: z diurezą > 100 ml/dobę: PO: od 100 mg/noc – rozważ dodatkowe dawki leku po każdej dializie lub stosuj regularne podawanie dawki po dializie, pacjenci poddawani HD z anurią: PO: 100 mg po każdej dializie
haloperidol	12–38	tak	możliwa	nie	stosuj ostrożnie	dawka normalna	dawka normalna w przypadku jednorazowego zastosowania – dawka normalna, w przypadku stosowania regularnego – 50% dawki

Tabela 5. C.d.

Grupa leków	T 1/2 (godz.)	Aktywne metabolity	Kumulacja leku	Usuwany w frakcje dializy	Zalecenie	Dawkowanie, dawki początkowe*		
						GFR 20–50 ml/min	GFR 10–20 ml/min	GFR < 10 ml/min
karbamazepina	16–36	nie	nie	nie	ogólnie bezpieczny	dawka normalna, niższe dawki mogą być wystarczające	dawka normalna, niższe dawki mogą być wystarczające	dawka normalna, niższe dawki mogą być wystarczające
klonazepam	20–60	tak	możliwa	nie	stosuj ostrożnie	PO: od 0,5 mg/dzień, niższe dawki mogą być wystarczające	PO: od 0,5 mg/dzień, niższe dawki mogą być wystarczające	PO: od 0,5 mg/dzień, niższe dawki mogą być wystarczające
kortykosteroidy (deksametazon, 3,5–4,5; metyloprednizolon 2,5–3,5)		nie	nie	deksametazon nie, metyloprednizolon tak	ogólnie bezpieczny	dawka normalna	dawka normalna	dawka normalna
kwasi ibandronowy	10–72	nie	tak	nie	stosuj ostrożnie	PO: 50 mg co 48 godzin; IV: 4 mg co 3–4 tygodnie	PO: 50 mg 1 x/tydzień, IV: 4 mg co 3–4 tygodnie	PO: 50 mg 1 x/tydzień, IV: 2 mg co 3–4 tygodnie
kwetiapina	6–14	tak	możliwa	nie	stosuj ostrożnie	PO: maksymalna dawka początkowa 25 mg/dobę, zwiększaj ostrożnie, niższe dawki mogą być wystarczające	PO: maksymalna dawka początkowa 25 mg/dobę, zwiększaj ostrożnie, niższe dawki mogą być wystarczające	PO: maksymalna dawka początkowa 25 mg/dobę, zwiększaj ostrożnie, niższe dawki mogą być wystarczające
lewetiracetam	6–8	nie	tak	tak	stosuj ostrożnie	CrCl 30–50 ml/min: dawka 250–750 mg 2 x dziennie	CrCl 10–30 ml/min: 250–500 mg 2 x dziennie	CrCl < 10 ml/min: pacjenci niedializowani: PO/IV: od 250 mg 2 x dziennie, maksymalnie 500 mg 2 x dziennie, pacjent < 50 kg, dawki obliczone na podstawie masy ciała, pacjenci poddawani PD i HD: PO/IV: zacznij od 750 mg; następnie 500–1000 mg 1 x dziennie, rozważ dodatkowe dawki 250–500 mg po każdej dializie lub podawaj regularne dawki leku po dializie

Tabela 5. Cd.

Grupa leków	T 1/2 (godz.)	Aktywne metabolity	Kumulacja leku	Usuwany w frakcje dializy	Zalecenie	Dawkowanie, dawki początkowe*		
						GFR 20–50 ml/min	GFR 10–20 ml/min	GFR < 10 ml/min
lewomepromazyna	15–30	tak	możliwa	nie	stosuj ostrożnie	dawka normalna	dawka normalna	PO/SC: od 6,25 mg/noc i PRN, maksymalnie co 8 godzin; niższe dawki mogą być wystarczające, np. 2,5–3 mg
loperamid	9–14	nie	nie	nie	stosuj ostrożnie	dawka normalna	dawka normalna	dawka normalna; niższe dawki mogą być wystarczające
lorazepam	10–20	nie	nie	nie	ogólnie bezpieczny	dawka normalna	dawka normalna	SL/PO: od 0,5 mg/dobę, niższe dawki mogą być wystarczające
metoklopramid	4–6	nie	tak	nie	stosuj ostrożnie	50% dawki	25–50% dawki	25% dawki; PO/SC od 7,5–10 mg na dobę w dawkach podzielonych, do maksymalnie 10 mg 3 x dziennie maksymalnie 10 mg 3 x dziennie
midazolam	2–3	tak	możliwa	nie	stosuj ostrożnie	dawka normalna	dawka normalna	od 1–1,5 mg SC/IV PRN; u chorych w ostatnich dniach życia – 10–20 mg/dobę CSI/CIVI, niższe dawki mogą być wystarczające;
mirtazapina	20–40	tak	tak	nie	unikaj, jeżeli możliwe	dawka normalna	dawka normalna	jeżeli konieczne: stosuj niższe dawki PO: od 15 mg/noc
niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)	ibuprofen 2, ketoprofen 1, 5–8, diklofenak 1–2	nie	nie	nie	unikaj, jeżeli możliwi leki nefrotoksyczne (monitoruj czynność nerek***)	jeżeli konieczne: dawki jak u chorych z prawidłową czynnością nerek	jeżeli konieczne: dawki jak u chorych z prawidłową czynnością nerek	można stosować tylko u chorych dializowanych
okskarbazepina	1–3 (aktywny metabolit 9)	tak	tak	brak danych	stosuj ostrożnie	dawka normalna	dawka normalna	PO: maksymalna dawka początkowa 150 mg 2 x dziennie; niższe dawki mogą być wystarczające

Tabela 5. Cd.

Grupa leków	T 1/2 (godz.)	Aktywne metabolity	Kumulacja leku	Usuwany w trakcie dializy	Zalecenie	Dawkowanie, dawki pocztątkowe*		
						GFR 20–50 ml/min	GFR 10–20 ml/min	GFR < 10 ml/min
olanzapina	34 (52 starsi)	nie	nie	nie	ogólnie bezpieczny	PO: maksymalna dawka pocztątkowa 5 mg/dobę, niższe dawki mogą być wystarczające	PO: maksymalna dawka pocztątkowa 5 mg/dobę, niższe dawki mogą być wystarczające	PO: maksymalna dawka pocztątkowa 5 mg/dobę, niższe dawki mogą być wystarczające
ondansetron	3–6	nie	nie	nie	ogólnie bezpieczny	dawka normalna	dawka normalna	dawka normalna
paracetamol	1–4	tak	możliwa	nie	stosuj ostrożnie	dawka normalna	dawka normalna	PO: od 0,5 g co 6–8 godzin; maksymalnie – 3 g/dobę; IV: w odstępkach ≥ 6 godzin
pregabalina	5–9	nie	tak	tak	stosuj ostrożnie	CrCl 30–60 ml/min: dawka od 25 mg 3 x dziennie do maksymalnie 150 mg 2 x dziennie	CrCl 15–30 ml/min: dawka od 25–50 mg 1 x dziennie do maksymalnie 150 mg 1 x dziennie	CrCl < 15 ml/min: pacjenci niedializowani i pacjenci poddawani PD: PO: od 25 mg 1 x dziennie, maksymalnie 75 mg 1 x dziennie, pacjenci poddawani HD: PO: rozważ dodatkowe dawki 25–100 mg leku po każdej dializie lub podawaj regularne dawki leku po dializie
prometazyna	5–14	nie	nie	nie	stosuj ostrożnie	dawka normalna	dawka normalna	PO: od 10 mg 2 x dziennie, maksymalnie 25 mg 3 x dziennie
risperydony	20	tak	tak	tak	unikaj, jeśli możliwe	jeżeli konieczne: od 50% dawki, zwiększaj powoli o dawki 50% mniejsze niż u chorych z prawidłową czynnością nerek	jeżeli konieczne: dawki, zwiększaj powoli o dawki 50% mniejsze niż u chorych z prawidłową czynnością nerek	jeżeli konieczne: stosuj niższe dawki PO: od 0,5 mg 2 x dziennie i miareczkuj stopniowo zwiększając dawkę o 0,5 mg 2 x dziennie co 3–4 dni, pacjenci dializowani (PD, HD): unikaj! (z uwagi na nieprzewidywalną eliminację leku w trakcie dializy)
sertralina	26	nie	nie	nie	ogólnie bezpieczny	dawka normalna	dawka normalna	dawka normalna, PO: od 25 mg 1 x dziennie

Tabela 5. Cd.

Grupa leków	T 1/2 (godz.)	Aktywne metabolity	Kumulacja leku	Usuwany w frakcje dializy	Zalecenie	Dawkowanie, dawki początkowe*		
						GFR 20–50 ml/min	GFR 10–20 ml/min	GFR < 10 ml/min
fizanidyna	3	nie	tak	nie	stosuj ostrożnie	dawka normalna	PO: od 2 mg 1 x dziennie, jeżeli konieczne: ↑ po 2 mg, zwiększ częstość podawania leku, tylko jeżeli dawkowanie 1 x dziennie nie przynosi efektu	PO: od 2 mg 1 x dziennie, jeżeli konieczne: ↑ po 2 mg, zwiększ częstość podawania leku, tylko jeżeli dawkowanie 1 x dziennie nie przynosi efektu
trazodon	5–13	tak	możliwa	nie	stosuj ostrożnie	dawka normalna	PO: od 25–50 mg/noc, niższe dawki mogą być wystarczające	PO: od 25–50 mg/noc, niższe dawki mogą być wystarczające
walproinian sodu	6–20	nie	możliwa	nie	ogólnie bezpieczny	dawka normalna	dawka normalna	dawka normalna; niższe dawki mogą być wystarczające
wenlafaksyna	5 (aktywny metabolit 11)	tak	tak	nie	unikaj, jeżeli możliwe	dawka normalna	50% dawki	jeżeli konieczne: 50% dawki PO: od 37,5 mg/dziennie, do maksymalnie 112,5 mg/dobę w dawkach podzielonych

GFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (glomerular filtration rate); CrCl – klirens kreatyniny (creatinine clearance); PO – doustnie; IV – dożylnie; SL – podjęzykowo; SC – podskórnie; CIVI – dożylnie, w postaci wlewu ciągłego; CSCI – podskórnie, w postaci wlewu ciągłego; ID – przeszczepówkowo; PRN – na żądanie (pro re nata); SR – preparat o powolnym uwalnianiu;

HD – hemodializa; PD – dializa otrzewnowa

*wymagają następnie uważnego wyliczenia

**przeprowadź ocenę czynności nerek (klirens kreatyniny) 48–72 godziny po rozpoczęciu leczenia; badanie powtarzaj. Ogranicz czas stosowania NLPZ do możliwie najkrótszego

populacji chorych jest także fenobarbital. W zależności od pH moczu 25–50% leku podlega eliminacji w niezmięnionej postaci drogą nerek, z czego wynika ryzyko kumulacji. Bardzo wysoki odsetek respondentów uznał błędnie, że lek ten może być stosowany w zredukowanych dawkach lub całkowicie bezpiecznie u chorych z niewydolnością nerek (tylko 43,1% poprawnych odpowiedzi). Jak wskazują aktualne badania, do leków bezpiecznych u chorych z niewydolnością nerek spośród leków przeciwpadaczkowych, można zaliczyć natomiast kwas walproinowy i karbamazepinę (41,5–47,7% poprawnych odpowiedzi) [5–10].

Leki przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne

W przypadku leków przeciwdepresyjnych udzielono 43,1–72,3% poprawnych odpowiedzi. Około 66% respondentów właściwie wskazało, że lekiem bezpiecznym u chorych z niewydolnością nerek jest sertralina (tab. 5.). Amitryptylina i citalopram u chorych z ciężką niewydolnością nerek powinny być stosowane ostrożnie, w mniejszych dawkach. Oba leki posiadają aktywne metabolity, które mogą ulegać kumulacji. Dawki mirtazapiny, duloksetyny i wenlafaksyny należy zmniejszyć u chorych z GFR < 30 ml/min/1,73 m². Leki te nie są zalecane u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (GFR < 15 ml/min/1,73 m²) (w przypadku duloksetyny producent nie zaleca stosowania leku również przy GFR < 30 ml/min/1,73 m²) [9]. W przypadku mirtazapiny i wenlafaksyny istnieje ryzyko kumulacji aktywnych metabolitów, odgrywających istotną rolę w całkowitym efekcie klinicznym leku, w przypadku duloksetyny – leku macierzystego.

Odsetek poprawnych odpowiedzi w przypadku leków przeciwpsychotycznych wynosił 53,8–66,2%. Najwięcej błędnych odpowiedzi (ok. 40%) dotyczyło rysperydonu. Jest to lek, którego nie należy stosować u chorych z ciężką niewydolnością nerek z uwagi na ryzyko kumulacji metabolitu o sile działania zbliżonej do macierzystego leku. Lekiem przeciwpsychotycznym uważanym za najbardziej bezpieczny u chorych z niewydolnością nerek jest olanzapina, w przypadku której okres połowicznej eliminacji i klirens nie ulegają istotnej zmianie u chorych z GFR < 15 ml/min/1,73 m² (ok. połowa poprawnych odpowiedzi). Ponadto metabolity leku nie odgrywają roli w efekcie klinicznym. Haloperidol wymaga zmniejszenia dawki (redukcja do połowy) w przypadku przewlekłego stosowania z uwagi na ryzyko kumulacji leku i jego aktywnych metabolitów. Również lewomepromazyna i kwetiapina powinny być stosowane ostrożnie, w mniejszych dawkach, z powodu ryzyka kumulacji metabolitów.

Inne leki stosowane w leczeniu objawowym u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową

Właściwości farmakokinetyczne, takich leków, jak kortykosteroidy, buskolinazyna i ondansetron nie zmieniają się w istotnym stopniu u chorych z niewydolnością nerek i nie wymagają modyfikacji dawki w tej grupie chorych. Natomiast dawka metoklopramidu powinna być u tych pacjentów zredukowana o 75% z uwagi na ryzyko kumulacji leku. Przy tym stopniu niewydolności nerek czas połowicznej eliminacji metoklopramidu wydłuża się z 2,5–6 godzin do ok. 15 godzin.

Dożylne bisfosfoniany, do których należy zaliczyć pamidronian i kwas zolendronowy, bezwzględnie nie powinny być stosowane u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek z uwagi na znaczną nefrotoksyczność obu tych leków. Ponieważ w badaniu z kwasem ibandronowym nie wykazano większego ryzyka działań nefrotoksycznych w porównaniu z placebo [11], obecnie zaleca się ten lek do stosowania u chorych z upośledzoną czynnością nerek (ponad połowa błędnych odpowiedzi).

Również leki zmniejszające napięcie mięśni szkieletowych mogą ulegać kumulacji u chorych z niewydolnością nerek. Bezwzględnie należy u tych chorych unikać baklofenu (ok. 60% błędnych odpowiedzi, w tym ok. 8% osób uważała baklofen za lek w pełni bezpieczny u chorych z niewydolnością nerek). Tizanidyna musi być stosowana z zachowaniem dużej ostrożności (ok. połowa poprawnych odpowiedzi).

Większość leków przeczyszczających (takich jak laktuloza, dokuzan sodowy, makrogole, senna i bisakodyl) może być stosowana bez konieczności modyfikacji dawki u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. Zastosowanie makrogoli może być ograniczone koniecznością jednoczesnego przyjęcia dużej ilości płynów. Wszystkie inne leki przeczyszczające należy ocenić na podstawie szczegółowej informacji zawartej w charakterystyce produktu.

Niniejsza praca została opracowana na podstawie publikacji, która powstała w wyniku krytycznej oceny literatury, charakterystyki produktów leczniczych oraz baz danych odnoszących się do zasad przepisywania leków u chorych ze schyłkową przewlekłą niewydolnością nerek (tab. 5.) [5–10]. W poszczególnych pracach i bazach, włączając charakterystykę produktów leczniczych, mogą występować różnice co do tych zaleceń. Na przykład zgodnie z The Renal Drug Handbook metoklopramid nie wymaga redukcji dawki u chorych z niewydolnością nerek (również w stopniu 5. przewlekłej choroby nerek), podczas gdy w charakterystyce produktu leczniczego zaleca się redukcję dawki o 50% u chorych z klirensiem kreatyniny (CrCl) w zakre-

sie 15–60 ml/min/1,73 m² i o 75% u chorych z CrCl ≤ 15 ml/min/1,73 m² [8, 9]. Rozbieżności dotyczą tych leków, w przypadku których przeprowadzono jedynie nieliczne badania u chorych z niewydolnością nerek. W pojedynczych przypadkach, po opublikowaniu wyników kolejnych badań, zalecenia te mogą w przyszłości zostać zmodyfikowane.

WNIOSKI

Przeprowadzone badanie wskazuje na niewystarczający poziom wiedzy wśród lekarzy opiekujących się pacjentami w opiece paliatywnej na temat sposobu wyboru i dawkowania leków podawanych w celu łagodzenia objawów u chorych ze schyłkową przewlekłą niewydolnością nerek oraz potrzebę opracowania i rozpowszechnienia zaleceń na ten temat.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów

PIŚMIENNICTWO

1. Dogan E, Izmirli M, Ceylan K i wsp. Incidence of renal insufficiency in cancer patients. *Adv Ther* 2005; 22: 357-362.
2. Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N i wsp. Prevalence of renal insufficiency in cancer patients and implications for anti-cancer drug management. *Cancer* 2007; 110: 1376-1384.
3. Janus N, Launay-Vacher V, Byloos E i wsp. Cancer and renal insufficiency of the BIRMA study. *Br J Cancer* 2010; 103: 1815-1821.
4. Deskur-Smielecka E, Kotlinska-Lemieszek A, Niemir Z, Wieczorowska-Tobis K. Prevalence of renal impairment in palliative care inpatients: a retrospective analysis. *J Palliat Med* 2015; 18: 613-617.
5. McEvoy GK. American Hospital Formulary Service, Maryland, USA: American Society of Health-System Pharmacists. www.medicinescomplete.com.
6. Sweetman SC. Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press.
7. Brown EA, Murtagh EM, Murphy E. Kidney disease from advanced disease to bereavement. Wyd. 2. Oxford University Press, Oksford 2012.
8. The Renal Drug Handbook: The Ultimate Prescribing. Guide for Renal Practitioners. Wyd. 4. Pod redakcją C Ashely i A Dunleavy. Radcliffe Publishing, London 2014.
9. Summary of Product Characteristics (UK). Dostępne na: www.medicines.org.uk/emc.
10. Wilcock A, Charlesworth S, Twycross R i wsp. Prescribing Non-Opioid Drugs in End-Stage Kidney Disease. *J Pain Symptom Manage* 2017; 54: 776-787.
11. Geng CJ, Liang Q, Zhong JH i wsp. Ibandronate to treat skeletal-related events and bone pain in metastatic bone disease or multiple myeloma: a meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ Open* 2015; 5: 1-10.