



ANALGESICI OPIOIDI IN PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA: PRINCIPI D'IMPIEGO E RACCOMANDAZIONI CORRENTI

Pasquale Niscola¹, Marco Giovannini¹, Gisella Vischini², Laura Scaramucci¹, Michele Ferrannini³, Andrea Tendas¹, Luca Cupelli¹, Francesco Bondanini⁴, Nicola Di Daniele⁵, Roberto Palumbo³

¹Unità Operativa di Ematologia, Ospedale S. Eugenio, Roma

²Unità Operativa di Nefrologia, Ospedale di Civitanova Marche, Civitanova Marche (MC)

³UOC Nefrologia e Dialisi, Centro di Riferimento Regionale, Ospedale S. Eugenio, ASL RMC, Roma

⁴Unità Operativa di Medicina di Laboratorio, Ospedale Sandro Pertini, Roma

⁵Unità di Nefrologia e Dialisi, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Roma "Tor Vergata", Roma

Opioid analgesics in patients with chronic renal failure: principles for use and current guidelines

The treatment of pain in patients with impaired renal function may be problematic, especially when opioid drugs need to be used. In the presence of renal failure, significant changes occur in the metabolism and pharmacokinetics of these drugs, which can lead to adverse reactions due to the accumulation of parental compounds and active metabolites. This paper presents and discusses the available evidence concerning the optimal use of the most frequently employed opioid analgesics to treat pain in patients with renal impairment.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Analgesia,
Analgesics,
Buprenorphine,
Dialysis,
Pain,
Renal failure,
Morphine,
Opioids,
Oxycodone

PAROLE CHIAVE:

Analgesia,
Analgesici,
Buprenorfina,
Dialisi,
Dolore,
Insufficienza renale,
Morfina,
Oppioidi,
Ossicodone

Indirizzo degli Autori:

Dr. Roberto Palumbo
Unità Operativa di Nefrologia
Centro di Riferimento Regionale
Dialisi
Ospedale S. Eugenio
Piazzale dell'Umanesimo 10
00144 Roma
e-mail: palumbodr@gmail.com

INTRODUZIONE

Nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC), la gestione del dolore, sia acuto che cronico, può comportare problematiche di rilievo, fra cui quelle connesse all'impiego dei farmaci oppioidi. Infatti, le alterazioni della funzione renale rappresentano uno dei più importanti fattori di rischio per l'insorgenza di effetti avversi legati alla loro somministrazione, soprattutto in pazienti fragili come gli anziani, poiché la maggior parte di tali farmaci è metabolizzata a livello epatico ma eliminata, insieme ai metaboliti, per via renale (1-7). Il rischio di accumulo degli oppioidi e dei loro metaboliti, in presenza di un'alterata funzione renale, è, quindi, considerevole (8-11). Pertanto, la conoscenza del loro metabolismo, dei loro effetti collaterali potenziali e dei principi della loro gestione nei

pazienti con IRC, compresi quelli sottoposti a dialisi (12), risulta di importanza fondamentale. La presente rassegna ha lo scopo di riassumere le conoscenze attuali e le raccomandazioni correnti, riportate in termini di livello e grado di evidenza (13), ove disponibili, per l'impiego degli oppioidi nel trattamento del dolore nei pazienti con IRC.

VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE RENALE

Un'attenta valutazione della funzione renale prima dell'avvio di un trattamento con oppioidi riveste un valore critico anche in pazienti senza una storia di patologia renale, data l'alta prevalenza, nella popolazione generale, di forme asintomatiche di IRC. Il dosaggio della creatinina sierica è il parametro tradizio-

TABELLA I - STADI DI INSUFFICIENZA RENALE*

Stadio	Descrizione	GFR (mL/min/1.73 m ²)
1	Danno renale con GFR normale o aumentato	Valori di 90 o superiori
2	Danno renale con lieve riduzione del GFR	Da 60 a 89
3	Riduzione moderata del GFR	Da 30 a 59
4	Riduzione grave del GFR	Da 15 a 29
5	Insufficienza renale terminale	Meno di 15 o emodialisi

*Fonte: National Kidney Foundation, 2002.

nalmente usato, anche se, attualmente, è ritenuto poco attendibile; infatti, la sua concentrazione può essere influenzata da diversi parametri, quali l'età, il sesso, il peso corporeo, la massa muscolare, l'entità della sua secrezione tubulare, la funzione epatica, lo stato di idratazione, lo stato catabolico e l'eventuale assunzione di farmaci. Pertanto, la concentrazione sierica della creatinina non rappresenta un parametro affidabile e può indurre a sottostimare l'eventuale presenza di alterazioni della funzionalità renale (14-16). La *clearance* della creatinina (Cr/Cl) misura l'entità del filtrato glomerulare (GFR) ed è una metodica ampiamente utilizzata; tuttavia, in presenza di una riduzione del filtrato glomerulare, l'aumentata secrezione tubulare della creatinina, con la conseguente riduzione della sua concentrazione sierica, può limitarne l'attendibilità, rendendo possibile un'erronea determinazione del GFR; alcuni sistemi di valutazione basati su formule matematiche (le formule Cockcroft-Gault e MDRD) sono stati, quindi, introdotti per la stima più accurata del filtrato glomerulare (15, 16). Il calcolo del filtrato glomerulare stimato (eGFR), quindi, va considerato come il parametro più attendibile per una corretta valutazione della funzione renale e dei vari gradi di IRC (Tab. I).

TEST DI VERIFICA

1) La misurazione della funzione renale per una corretta posologia dei farmaci analgesici, deve essere eseguita:

- Su tutti i pazienti, indipendentemente dall'età e dalla presenza di danno renale cronico o acuto preesistente
- Solo sui pazienti anziani con creatininemia maggiore di 1.2 mg/dL
- Solo in caso di insufficienza renale acuta
- Solo in caso di insufficienza renale cronica
- Nessuna delle precedenti.

2) La metodologia più affidabile della funzione renale per la corretta posologia degli analgesici è con:

- La misurazione della *clearance* della creatinina tramite il campionamento delle urine delle 24 ore
- La misurazione della creatininemia e dell'azotemia
- L'utilizzo di formule matematiche per la valutazione stimata del filtrato glomerulare
- La misurazione ematica della cistatina c
- La misurazione urinaria dell'NGAL.

3) Nei pazienti in trattamento emodialitico, la somministrazione degli analgesici:

- Non necessita mai di modifiche, in quanto nessun analgesico è dializzabile
- Deve essere sempre eseguita a fine emodialisi
- Varia soltanto in corso di emodiafiltrazione
- Varia solo in caso di emodiafiltrazione in post-diluizione
- Nessuna delle precedenti.

4) I farmaci oppioidi vengono metabolizzati ed eliminati:

- Tutti a livello epatico
- Tutti a livello renale
- La maggior parte è metabolizzata a livello renale e i metaboliti sono eliminati per via intestinale
- La maggior parte è metabolizzata a livello epatico ed escreta insieme ai propri metaboliti a livello renale
- Nessuna delle precedenti.

ANALGESICI OPIOIDI: PROPRIETÀ SPECIFICHE E PROFILO FARMACOLOGICO IN CORSO DI INSUFFICIENZA RENALE CRONICA E IN EMODIALISI

L'eliminazione renale dei farmaci oppioidi e dei loro metaboliti avviene attraverso tre meccanismi: filtrazione glomerulare, secrezione tubulare e riassorbimento tubulare. Per i farmaci a eliminazione renale, una riduzione del GFR si accompagna a un'aumentata emivita (Tab. II) e, quindi, a un rischio di effetti collaterali potenzialmente più elevato (17-19). Gli oppioidi esercitano i loro effetti attraverso l'interazione con specifici recettori che sono stati localizzati a livello dei nervi periferici, a livello pre-post sinaptico delle corna dorsali del midollo spinale e a livello centrale nelle vie ascendenti di trasmissione del dolore e del sistema inibitorio discendente (20). In base al loro specifico profilo recettoriale, i farmaci oppioidi possono essere distinti in agonisti, agonisti parziali e agonisti-antagonisti. Sono, inoltre, distinti in oppioidi deboli e forti in base alla potenza del loro effetto analgesico e all'intensità del dolore per il quale sono raccomandati (moderato o severo) (20). La rapidità dell'effetto analgesi-

TABELLA II - EMIVITA DEGLI OPIOIDI DI MAGGIORE IMPIEGO IN SOGGETTI SANI E IN PRESENZA DI INSUFFICIENZA RENALE O IN EMODIALISI

Oppioidi (Referenza)	Emivita (Ore)		Metabolismo e implicazioni cliniche nell'IRC e in emodialisi
	Soggetto sano	Insufficienza renale	
Alfentanil	4-17 minuti	Nessun effetto	Metabolizzato da esterasi ematiche; assenza di metaboliti attivi. Scarsamente dializzabile.
Buprenorfina (67, 70, 71)	30	Nessun effetto	Due metaboliti maggiori escreti per via renale. Farmaco eliminato per via biliare. Non dializzabile.
Codeina (34, 35)	3-4	18.69	Molteplici metaboliti attivi escreti per via renale. L'80% della codeina trasformato in C6G. Basso indice terapeutico e rischio di grave neurotossicità in presenza di insufficienza renale.
Destropropossifene (42, 43)	6-12	NR	I metaboliti possono accumularsi dando ipoglicemia, disturbi della conduzione cardiaca, depressione CNS e sistema respiratorio. Non dializzabile.
Fentanyl (62, 65, 66)	24 h dopo la rimozione del dispositivo	Nessun effetto	Nessun metabolita attivo. Nessun incremento di eventi avversi. Scarsamente dializzabile.
Idromorfone (55, 58)	2.5	Nessun effetto [^]	Il farmaco è dializzabile, ma i metaboliti possono accumularsi e dare neurotossicità.
Meperidina (44)	2.5-4	NR	I metaboliti possono accumularsi con un aumento degli effetti collaterali.
Metadone (60, 61)	8-75	Nessun effetto	I metaboliti sono inattivi. Non è dializzabile. Monitorare durante l'uso a lungo termine.
Morfina (45)	2-3 h dopo bolo ev	Invariata	(Metabolismo epatico). I metaboliti si possono accumulare con un incremento degli effetti terapeutici e tossici. Farmaco e metaboliti sono dializzabili. Potenziale rebound del dolore dopo dialisi. M6G (46, 47). 17.33 e 27.10 in pazienti dializzati e non dializzati rispettivamente. M3G (47) 3.9-6.3 e 50 IRC.
Ossicodone (50, 54)	IR: 3-6, CR: 12	IR: 4-6	Il farmaco e i suoi metaboliti possono accumularsi causando effetti tossici depressivi sul CNS. Non vi sono dati sull'ossicodone nei dializzati.
Ramifentanil	10-20 minuti	Nessun effetto	Metabolizzato da esterasi ematiche; assenza di metaboliti attivi. Scarsamente dializzabile.
Tramadol (38, 39, 42)	6-8	12	Un solo metabolita (M1) attivo escreto per via renale; il suo accumulo può causare effetti collaterali. La dialisi rimuove il 7% del tramadol in 4 ore.

C6G: codeina-6-glucoronide; M6G: morfina-6-glucoronide; M3G: morfina-3-glucoronide; [^] rischio di accumulo dei metaboliti con tossicità neurologica in presenza di insufficienza renale. IR: rilascio immediato; CR: rilascio controllato; M1: metabolita maggiore del tramadol; NR: non riportato.

co, l'emivita e la via di somministrazione rappresentano i due fattori fondamentali per l'indicazione di un oppioide per il trattamento del dolore acuto o cronico. Gli oppioidi dotati di una rapida azione analgesica e di emivita breve trovano un'indicazione elettiva nel trattamento del dolore acuto, ancora più se somministrati per via parenterale; tuttavia, se somministrati per infusione continua prolungata (fentanyl, ramifentalin ecc.) o per via transdermica (fentanyl), possono essere utilizzati anche nel trattamento del dolore cronico. La Tabella III riporta le indicazioni elettive e le principali raccomandazioni per la gestione nel paziente con IRC degli oppioidi di più comune impiego. Nel trattamen-

to del dolore cronico di intensità da lieve a moderata, gli oppioidi deboli quali la codeina e il tramadol sono comunemente utilizzati nel secondo gradino della scala analgesica della WHO (21). La codeina è un derivato della metilazione della morfina a livello del gruppo idrossi-fenolico ed esercita un potente effetto sedativo della tosse a fronte di un'efficacia analgesica modesta; spesso, è utilizzata in associazione con il paracetamol a dosi fisse. La codeina è trasformata tramite il CYP2D6 in vari metaboliti; circa l'80% della dose è coniugato con l'acido glucuronico a formare la codeina-6-glucoronide (C6G), il 5% viene O-demetilato a morfina e, quindi, glucuronato in posizione 3- e

TABELLA III - PRINCIPALI RACCOMANDAZIONI PER L'USO DEGLI OPIOIDI IN PRESENZA DI INSUFFICIENZA RENALE E IN EMODIALISI

Oppioidi (Referenza)	Livello di evidenza	Indicazione	Adattamento posologico e raccomandazioni
Alfentanil (4)	III	Dolore acuto	Farmacocinetica inalterata in presenza di insufficienza renale ed emivita breve: non necessaria alcuna modificazione del dosaggio.
Buprenorfina	III	Dolore cronico (TD)	Farmacocinetica inalterata in presenza di insufficienza renale; non necessaria alcuna modificazione del dosaggio.
Codeina (4, 36)	III	Non raccomandato	Se non disponibili alternative, necessario aggiustamento posologico (riduzione del dosaggio del 50-75% con <i>clearance</i> della creatinina inferiore a 50 mL/min (0.83 mL/sec) (4).
Destropropossifene (44-45)	IV	Non raccomandato	Non raccomandato in presenza di insufficienza renale. Da evitare data anche la disponibilità di valide alternative terapeutiche.
Fentanyl (66-68)	IIb	Dolore acuto (ev, sc) e cronico (IC, TD)	Farmacocinetica inalterata in presenza di insufficienza renale; emivita prolungata in pazienti con alti livelli di uremia; in questi casi, indicata una riduzione del dosaggio iniziale alla metà o a un terzo rispetto a quello <i>standard</i> .
Idromorfone (60, 61)	III	Dolore cronico	Usato senza effetti avversi in presenza di insufficienza renale senza aggiustamenti posologici.
Meperidina (46)	III	Non raccomandato	Non raccomandata in presenza di insufficienza renale. Da evitare data anche la disponibilità di valide alternative terapeutiche (47).
Metadone (4, 63)	IV	Dolore cronico	Farmacocinetica inalterata in presenza di insufficienza renale; emivita prolungata; necessaria gestione algologica specialistica a bassi dosaggi iniziali.
Morfina (4, 8-10, 17, 48)	Ia	Dolore acuto e cronico	Non raccomandata in pazienti con IRC in stadio 5. Non disponibili Linee Guida per l'adattamento della posologia; negli altri stadi, si raccomanda di somministrare il dosaggio minimo efficace, iniziando la titolazione a basse dosi. Stretto monitoraggio. Per l'uso a lungo termine preferire farmaci alternativi privi di potenzialità di accumulo (fentanyl, buprenorfina, idromorfone, ossicodone ecc.).
Ossicodone (54-56)	Ib	Dolore acuto e cronico	Non raccomandato in presenza di IRC in stadio 5; negli altri stadi, è necessaria una lenta titolazione a basse dosi a intervalli di somministrazione prolungati sotto stretto controllo clinico.
Ramifentanil	III	Dolore acuto	Farmacocinetica inalterata in presenza di insufficienza renale ed emivita breve: non necessaria alcuna modificazione del dosaggio. Può essere utilizzato anche in caso di IRC con concomitante insufficienza epatica.
Tramadolo (41-43)	III	Dolore acuto e cronico	Stretto monitoraggio. Ridurre dose e incrementare l'intervallo di somministrazione agli stadi 3 e 4; in stadio 5 massimo 50 mg ogni 12 h per os. Evitare le formulazioni a lento rilascio.

Livelli di evidenza. Livello Ia: evidenze ottenute da meta-analisi di studi randomizzati; livello Ib: evidenze da almeno uno studio randomizzato; livello IIa: evidenze da almeno uno studio ben disegnato non randomizzato; livello IIb: evidenze ottenute da almeno uno studio ben disegnato quasi sperimentale; livello III: evidenze ottenute da studi descrittivi; livello IV: evidenze ottenute da commissioni di esperti e dall'esperienza clinica (72-74). TD: via transdermica, ev: via endovenosa; sc: via sottocutanea; IC: infusione continua.

6- ed eliminato a livello renale (22, 23); dal 3% al 16% viene escreto nelle urine come composto invariato (norcodeina) e come morfina libera o coniugata. L'effetto analgesico è legato alla codeina-6-glucroni-

de (23), mentre gli altri derivati esercitano solo un debole effetto agonista sui recettori oppioidi μ (20). In pazienti con insufficienza renale moderata o severa, la *clearance* della codeina e dei suoi metaboliti appa-

re notevolmente ridotta (24) e il loro accumulo può portare a effetti collaterali importanti quali la sedazione, la depressione respiratoria e l'ipotensione severa (25). Inoltre, pazienti con metabolismo rapido del CYP2D6 possono andare incontro a un accumulo della codeina-6-glucoronide in caso di alterata funzione renale (26). Tale agente necessita, pertanto, di adeguati aggiustamenti di dosaggio in caso di problematiche renali, mentre, in pazienti sottoposti a emodialisi, il suo impiego dovrebbe essere evitato a causa del suo elevato volume di distribuzione e del peso molecolare che lo rendono largamente non dializzabile e in grado, quindi, di accumularsi a livelli tossici (17, 24). La riduzione del dosaggio di codeina del 50-75% è raccomandata in pazienti con clearance della creatinina inferiore a 50 mL/min (0.83 mL/sec) (4). Il tramadolo è un analgesico atipico strutturalmente correlato alla codeina e alla morfina. È utilizzato per il trattamento del dolore lieve-moderato ed è disponibile anche in associazione con il paracetamolo a dosi fisse. Il tramadolo è metabolizzato a livello epatico, dove subisce processi di demetilazione, glucuronidazione e sulfazione; i suoi metaboliti, fra cui quello farmacologicamente attivo (M1, O-desmetil-tramadolo), si formano grazie all'azione dell'enzima CYP2D6. Il 30% del tramadolo è eliminato per via renale senza aver subito modificazioni, mentre il restante 60% è escreto per la stessa via come metaboliti-coniugati (27, 28). Il farmaco agisce legandosi ai recettori μ e il suo metabolita M1 presenta una potenza analgesica di circa 6 volte maggiore. Il tramadolo agisce, inoltre, a livello centrale, determinando un'inibizione della ricaptazione di serotonina e norepinefrina nel nucleo del rafe che determina un effetto inibitorio sulla trasmissione degli stimoli algogeni (28). Per queste sue specifiche caratteristiche, il farmaco è utilizzato nel trattamento di sindromi dolorose di diversa origine, incluso il dolore neuropatico (28). Gli effetti collaterali del tramadolo includono cefalea, vertigini, sudorazione, nausea, vomito e sonnolenza, con un'incidenza che va dall'1% al 6%, inferiore, quindi, rispetto a quella di altri oppioidi. Nei pazienti anziani o con alterazioni della funzionalità epato-renale, l'eliminazione del tramadolo e dei suoi metaboliti è prolungata. In particolare nei pazienti con insufficienza renale, i tempi di eliminazione sono raddoppiati (27). Anche per il tramadolo, seppure in misura ridotta rispetto ad altri oppioidi, sono riportati effetti collaterali severi quali allucinazioni, crisi convulsive (27) e depressione respiratoria (29), quando è somministrato in pazienti con alterata funzione renale. Nei pazienti con un eGFR minore del 30%, una riduzione delle dosi e un prolungamento degli intervalli di somministrazione sono quindi necessari (27), non superando il dosaggio di 50 mg ogni 12 ore ed evitando le for-

mulazioni a lento rilascio (4). Nei pazienti in emodialisi, è stata riportata una rimozione del tramadolo pari al 7% della dose dopo 4 ore di applicazione della procedura, per cui il farmaco può essere regolarmente somministrato nei giorni della sessione dialitica (30) con le stesse raccomandazioni riportate precedentemente. Un altro oppioide debole, il destropropossifene, di natura sintetica, strutturalmente correlato al metadone e con un effetto analgesico simile alla codeina, risulta del tutto desueto per il basso indice terapeutico e per il rischio di tossicità altamente sfavorevole. Tale agente è trasformato a livello epatico nel suo metabolita attivo, il norpropossifene, eliminato a livello renale e dotato di un'emivita di circa 36-60 (17, 20, 31). In presenza di insufficienza renale, il suo accumulo può dare luogo a una grave cardiotoxicità, essendo state riportate anche complicanze potenzialmente letali quali aritmie, ipotensione, disturbi neurologici e sedazione. Il farmaco è scarsamente dializzabile e necessita di adeguati aggiustamenti di dose in pazienti con disfunzione renale (32). In considerazione dell'alto rischio di tossicità e della diponibilità di farmaci alternativi più gestibili, l'impiego di questo agente non è raccomandato (33). La meperidina è un oppioide debole sintetico con un metabolismo epatico che determina un'analgesia di breve durata, se confrontato con altri oppioidi somministrabili per via endovenosa. Il suo rapporto di potenza con la morfina è di 1/10. Il suo metabolita attivo, la normeperidina, ha un'emivita lunga di 15-40 ore ed è eliminato per via renale; nei pazienti con disfunzione renale può accumularsi e dare effetti collaterali quali tremori, mioclonie, crisi convulsive e delirio. Pertanto il suo utilizzo in presenza di una disfunzione renale è assolutamente da evitare (17, 32, 33). La morfina è un oppioide forte agonista sui recettori μ che trova indicazione, come agente di riferimento tradizionale, nel trattamento del dolore neoplastico da moderato a severo (20). Può essere somministrata praticamente attraverso tutte le vie. Quando è impiegata la via orale, la morfina subisce un effetto di primo passaggio epatico e la sua biodisponibilità è intorno al 25%. L'effetto analgesico, a seguito di una somministrazione orale o endovenosa, presenta un picco rispettivamente dopo 90 e 30 minuti. L'emivita è di circa 2-3 ore dopo bolo endovenoso (34). La morfina è coniugata con acido glucuronico a livello epatico e i suoi metaboliti sono eliminati tramite filtrazione glomerulare. I suoi metaboliti sono rappresentati dalla morfina-6-glucoronide (M6G) e dalla morfina-3-glucoronide (M3G), quest'ultima essenzialmente inattiva (35). La morfina-6-glucoronide è responsabile degli effetti analgesici più importanti, presenta una più lunga emivita rispetto alla morfina (35) e può accumularsi nei pazienti con insufficienza renale, determinando sedazione e grave neurotossici-

tà (7, 11, 36). La morfina e i suoi metaboliti sono dializzabili (8, 9). Sulla base delle evidenze disponibili, la morfina è da ritenersi non raccomandata in pazienti con IRC in stadio 5. In assenza di Linee Guida per l'adattamento della posologia, negli altri stadi di IRC si raccomanda di somministrare il dosaggio minimo efficace, iniziando la titolazione a basse dosi (4, 8-10, 17). Per l'uso a lungo termine sono, tuttavia, da preferire farmaci alternativi privi di potenzialità di accumulo (fentanyl, buprenorfina, idromorfone, ossicodone e via dicendo (17, 20, 36). L'ossicodone è un oppioide semisintetico, disponibile anche in associazione con il paracetamolo a dosi fisse, con un'attività agonista sui recettori μ , κ e δ e un rapporto di equivalenza con la morfina di 1:2. Presenta minori effetti collaterali rispetto alla morfina, soprattutto riguardo a sintomi quali nausea, vomito, confusione mentale e allucinazioni (37). La principale via metabolica di conversione di questo agente è rappresentata dalla N-demetilazione mediata dal CYP3A; la maggior parte del farmaco è metabolizzata nel fegato, mentre una piccola parte è eliminata per via renale (38). In presenza di disfunzione renale, il farmaco tende ad accumularsi e il suo utilizzo va valutato con attenzione per la possibile insorgenza di effetti collaterali (17, 39); il suo uso andrebbe comunque evitato in pazienti con eGFR <60 mL/min. Il farmaco è dializzabile (8, 9, 40); in pazienti sottoposti a emodialisi sono state riportate complicanze gravi quali letargia, ipotensione e depressione respiratoria dopo la somministrazione di dosi multiple di ossicodone. In tali casi, sono state necessarie diverse somministrazioni di naloxone anche in infusione continua per 45 ore, al fine di superare tali effetti avversi (41). L'idromorfone è un oppioide semisintetico agonista sui recettori μ e, in misura minore, sui recettori δ . Trova indicazione nel dolore moderato e severo ed è 5 volte più potente della morfina, se somministrato per via orale e 8.5 volte più potente se si utilizza la via endovenosa (42). Dopo la somministrazione orale di una formulazione a pronto rilascio, il farmaco è metabolizzato nel fegato e circa il 60% viene eliminato per effetto del primo passaggio (20, 43). In presenza di insufficienza renale, il farmaco non si accumula poiché subisce una rapida trasformazione nel suo metabolita idromorfone-3-glucoronide, che non presenta alcun effetto tossico né alcuna attività oppioide (43, 44). Nonostante, quindi, sia necessario uno stretto monitoraggio dei pazienti e un adeguamento dei dosaggi, tale farmaco può essere utilizzato con una certa sicurezza nei pazienti con insufficienza renale anche in trattamento dialitico con rischi di accumulo e di effetti neurotossici minimi (17, 44, 45). Il metadone è un oppioide sintetico 5-10 volte più potente della morfina. Oltre al suo effetto oppioide, il metadone ha un effetto anti-N-metil-

D-aspartato (NMDA), che lo rende altamente efficace nel trattamento del dolore neuropatico e di frequente utilizzo in caso di necessità di rotazione degli oppioidi. Il metadone è costituito da due composti attivi: L-metadone, che agisce sui recettori μ , e D-metadone, che svolge un effetto sui recettori NMDA (46). Il metadone ha caratteristiche farmacologiche uniche rispetto agli altri oppioidi. È altamente lipofilo e presenta biodisponibilità e volume di distribuzione elevati (17, 20). Queste caratteristiche spiegano la sua lunga emivita da 8 a 80 ore dopo ripetute somministrazioni in differenti individui; la sua emivita aumenta con l'età. Per tale motivo e per il rischio di accumulo, il farmaco deve essere utilizzato da clinici esperti nella sua gestione. Il metadone è metabolizzato a livello epatico (citocromo p 450) e intestinale con la formazione di un metabolita inattivo escreto per la maggior parte con le feci (46). Il farmaco non è dializzabile e non tende ad accumularsi in pazienti con disfunzione renale (8, 9, 17, 47), rappresentando potenzialmente uno dei farmaci di scelta in questa tipologia di pazienti. Il fentanyl è un composto sintetico altamente liposolubile, μ -agonista, con una potenza circa 80 volte superiore rispetto a quella della morfina; tale agente è diventato molto popolare grazie alla sua formulazione transdermica. Attraverso questa via di somministrazione, dopo 12 ore dall'applicazione del preparato, tale agente raggiunge una concentrazione analgesica efficace che si mantiene per circa 72 ore (48). Attualmente, sono disponibili anche formulazioni di fentanyl citrato rapidamente assorbibili per via transmurale (49) per la gestione del "breakthrough pain" (dolore episodico intenso, tipico dei pazienti con dolore da cancro). Il fentanyl è metabolizzato a livello epatico in norfentanyl e in piccola quantità in altri metaboliti non attivi (17, 48). Solo una piccola percentuale di fentanyl viene escreta invariata con le urine; i metaboliti sono farmacologicamente inattivi (50, 51). Per tale motivo l'insufficienza renale ha una scarsa influenza sulle sue proprietà e il farmaco è ben gestibile in queste circostanze particolari (17). Proprietà simili presentano anche i suoi analoghi alfentanil e ramifentanil (4). Questi farmaci non sono dializzabili, poiché presentano un elevato peso molecolare, scarsa solubilità in acqua, elevato volume di distribuzione e un importante legame con le proteine. Fentanyl, alfentanil e ramifentanil sono ritenuti agenti utili e di impiego sicuro ed efficace nel paziente nefropatico anche in trattamento dialitico (4, 17). La buprenorfina è un oppioide semisintetico, altamente liposolubile, agonista parziale con un'elevata affinità sui recettori μ e un'attività antagonista sui recettori κ (20, 52). La buprenorfina è stata tradizionalmente considerata come un oppioide intermedio tra i deboli e i forti, pur avendo una potenza pari a circa 30 volte quella della morfina e un

profilo di analgesia che la rende idonea al trattamento di svariati tipi di dolore (53). Inoltre, questo farmaco è dotato di proprietà antinocicettive, anti-iperalgiche e antiallodiniche. Per effetto della sua elevata liposolubilità, il farmaco può essere somministrato in maniera sovrapponibile attraverso la via sublinguale o endovenosa. A tali vie di somministrazione, però, possono seguire dei picchi di concentrazione del farmaco suddetto con la comparsa di effetti collaterali quali sedazione, nausea, vomito e cefalea (17). Attualmente, è disponibile una nuova formulazione transdermica per il dolore neoplastico e non neoplastico, che appare notevolmente più tollerata: tale formulazione, infatti, determina una lenta induzione dell'analgesia (12-24 ore), che è, poi, mantenuta per circa 72 ore con un'ottima tolleranza e scarsi effetti collaterali. Tale formulazione appare idonea, inoltre, per evitare l'esposizione al farmaco dei recettori oppioidi intestinali con una netta riduzione della costipazione, che rappresenta uno degli effetti collaterali più frequenti degli oppioidi (54). Per tali motivi, il suo profilo di tolleranza è migliore rispetto a quello degli altri oppioidi (55). Il farmaco è metabolizzato a livello epatico tramite il citocromo P4503A4; i metaboliti che ne risultano (norbuprenorfina, buprenorfina-3-glucoronide, norbuprenorfina-3-glucoronide) vengono escreti per via renale e possono accumularsi nei casi di disfunzione renale. Tali metaboliti esercitano scarsi effetti e, quindi, il loro eventuale accumulo non comporta problemi significativi (17, 56). La buprenorfina è eliminata tramite l'escrezione biliare (7, 55) e non è dializzabile, per cui un'adeguata analgesia può essere mantenuta anche in soggetti in trattamento emodialitico (57). Tale farmaco presenta, quindi, un profilo di tollerabilità e di gestione significativamente favorevole e rappresenta sicuramente uno degli analgesici da preferire nei pazienti con disfunzioni renali.

TEST DI VERIFICA

5) L'eliminazione renale dei farmaci oppioidi e dei loro metaboliti avviene attraverso:

- La filtrazione glomerulare
- L'escrezione tubulare
- Il riassorbimento tubulare
- 1+2
- 1+2+3.

6) Gli oppioidi esercitano il loro effetto attraverso l'interazione con specifici recettori posti a livello:

- Dei nervi periferici
- Pre e post sinaptico delle corna dorsali del midollo spinale

- A livello centrale nella trasmissione del dolore
- A livello del sistema inibitorio discendente
- Tutte le precedenti.

7) In relazione con la potenza del loro effetto e con l'intensità del dolore per cui sono raccomandati, gli oppioidi vengono distinti in:

- Efficaci
- Non efficaci
- Deboli e forti
- Forti e fortissimi
- Analgesici e adiuvanti.

8) La codeina:

- Ha dei metaboliti attivi che tendono ad accumularsi in caso di IR moderata o severa
- È consigliata nei pazienti sottoposti a emodialisi
- Ha un basso volume di distribuzione
- È consigliata per i pazienti in attesa di trapianto di rene
- Non si accumula in presenza di valori di creatinina di 4 mg/dL e in pazienti di età superiore ai 70 anni.

9) La morfina:

- È un oppioido agonista debole
- Viene eliminata con l'emodialisi
- È consigliata per i pazienti con IR
- È l'analgesico più forte a disposizione del paziente renale.

CONCLUSIONI

I pazienti con alterazioni della funzione renale possono presentare effetti collaterali importanti durante il trattamento con oppioidi, a causa del possibile accumulo di tali agenti e dei loro metaboliti (2). Il trattamento con oppioidi in questi pazienti deve tenere conto del fatto che, per la maggior parte di essi (eccetto la buprenorfina e il fentanyl e i suoi analoghi), si osserva un incremento dell'emivita, per cui è necessario un adeguamento della dose e degli intervalli di somministrazione. I pazienti con stadio 5 di malattia renale hanno più probabilità di sviluppare eventi avversi da uso di farmaci oppioidi. I metaboliti di codeina, destropropofisene, meperidina e morfina possono accumularsi in pazienti con IRC, causando effetti avversi neurologici e respiratori. Questi farmaci non sono, quindi, raccomandati in pazienti con IRC allo stadio 4 o 5; inoltre, l'impiego di ossicodone e tramadolo in questi pazienti richiede estrema cautela. L'alfentanil, la buprenorfina transdermica, il fentanyl, l'idromorfone, il metadone e il ramifentanil presentano un migliore profilo di tollerabilità (7, 17) in presenza di IRC, per cui sono sicuramente da preferire.

TEST DI VERIFICA

10) La brupenorfina:

- Necessita di aggiustamenti posologici in corso di IRC
- Non è disponibile in forma transdermica
- È un oppioide di potenza intermedia utilizzabile in corso di IRC
- Nessuna delle precedenti
- Tutte le precedenti.

11) Il tramadolo:

- Fra gli oppioidi deboli, è quello da preferire in corso di IR dopo un adeguato aggiustamento del dosaggio
- È più sicuro della codeina in corso di IR
- È un analgesico tipico, derivato dal fentanyl
- Non può essere utilizzato nel dolore da cancro
- Non sono segnalati casi di depressione respiratoria.

12) Il fentanyl in formulazione transdermica:

- È da evitare in corso di IR
- È tossico perché non dializzabile
- È un oppioide forte di impiego più sicuro rispetto alla morfina in corso di IRC.

- Disponibile solo per procedure anestesiolgiche in formulazioni a impiego parenterale
- Interferisce con le tossine uremiche.

RIASSUNTO

Il trattamento del dolore nei pazienti con un'alterata funzionalità renale rappresenta un problema complesso e di difficile gestione, soprattutto nel caso in cui sia necessario utilizzare farmaci oppioidi. In presenza di insufficienza renale, infatti, si osservano alterazioni del metabolismo e della farmacocinetica di tali farmaci, che possono determinare un aumento indesiderato del loro effetto terapeutico e altre reazioni avverse dovute all'accumulo di metaboliti attivi. In questo lavoro, sono riportate le evidenze disponibili riguardo alla farmacocinetica degli analgesici oppioidi di uso più frequente e gli effetti collaterali di più comune riscontro nei pazienti con insufficienza renale cronica.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- Davies G, Kingswood C, Street M. Pharmacokinetics of opioids in renal dysfunction. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31 (6): 410-22.
- Droney J, Levy J, Quigley C. Prescribing opioids in renal failure. *J Opioid Manag* 2007; 3 (6): 309-16.
- Hanks GW, Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84 (5): 587-93.
- Murphy EJ. Acute pain management pharmacology for the patient with concurrent renal or hepatic disease. *Anaesth Intensive Care*; 33 (3): 311-22.
- Murtagh FE, Chai MO, Donohoe P, Edmonds PM, Higginson IJ. 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.
- Mercadante S, Caligara M, Sapio M, Serretta R, Lodi F. Subcutaneous fentanyl infusion in a patient with bowel obstruction and renal failure. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13 (4): 241-4.
- Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician* 2008; 11 (2 Suppl.): S133-53.
- Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28 (5): 497-504.
- Hardy JR, Herbert AR, Reymond E. Opioids in patients on renal dialysis. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33 (1): 1-2.
- Murtagh FE, Addington-Hall JM, Donohoe P, Higginson IJ. Symptom management in patients with established renal failure managed without dialysis. *EDTNA ERCA J* 2006; 32 (2): 93-8.
- Gonçalves F. Morphine toxicity in renal failure. *J Opioid Manag* 2006; 2 (3): 174-6.
- Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001; 19 (9): 2542-54.
- Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001; 323 (7308): 334-6.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J of Kidney Dis* 2002; 39 (2 Suppl. 1): S1-266.
- Stevens LA, Levey AS. Measurement of kidney function. *Med Clin North Am* 2005; 89 (3): 457-73.
- Stevens LA, Zhang Y, Schmid CH. Evaluating the performance of equations for estimating glomerular filtration rate. *J Nephrol* 2008; 21 (6): 797-807.
- Murtagh F, Edmonds P, Farnham C. Opioids in special circumstances. In Forbes K: *Opioids in Cancer Pain*, Oxford

- University Press, Oxford 2007; 131-43.
18. Chan GL, Matzke GR. Effects of renal insufficiency on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid analgesics. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21 (10): 773-83.
 19. Lötsch J. Opioid metabolites. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29 (5 Suppl.): S10-24.
 20. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract* 2008; 8 (4): 287-313.
 21. Barakzoy AS, Moss AH. Efficacy of the world health organization analgesic ladder to treat pain in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (11): 3198-203.
 22. Verwey-van Wissen CP, Koopman-Kimenai PM, Vree TB. Direct determination of codeine, norcodeine, morphine and normorphine with their corresponding O-glucuronide conjugates by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J Chromatogr* 1991; 570 (2): 309-20.
 23. Vree TB, van Dongen RT, Koopman-Kimenai PM. Codeine analgesia is due to codeine-6-glucuronide, not morphine. *Int J Clin Pract* 2000; 54 (6): 395-8.
 24. Matzke GR, Chan GL, Abraham PA. Codeine dosage in renal failure. *Clin Pharm* 1986; 5 (1): 15-6.
 25. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician* 2008; 11 (2 Suppl.): S105-20.
 26. Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, et al. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics J* 2007; 7 (4): 257-65.
 27. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43 (13): 879-923.
 28. Zin CS, Nissen LM, Smith MT, O'Callaghan JP, Moore BJ. An update on the pharmacological management of post-herpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *CNS Drugs* 2008; 22 (5): 417-42.
 29. Barnung SK, Treschow M, Borgbjerg FM. Respiratory depression following oral tramadol in a patient with impaired renal function. *Pain* 1997; 71 (1): 111-2.
 30. Izzedine H, Launay-Vacher V, Abbara C, Aymard G, Bassilios N, Deray G. Pharmacokinetics of tramadol in a hemodialysis patient. *Nephron* 2002; 92 (3): 755-6.
 31. Bailie GR, Johnson CA. Safety of propoxyphene in dialysis patients. *Semin Dial* 2002; 15 (5): 375.
 32. Hanlon JT, Aspinall SL, Semla TP, et al. Consensus guidelines for oral dosing of primarily renally cleared medications in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57 (2): 335-40.
 33. O'Connor AB, Lang VJ, Quill TE. Eliminating analgesic meperidine use with a supported formulary restriction. *Am J Med* 2005; 118 (8): 885-9.
 34. van Dorp EL, Morariu A, Dahan A. Morphine-6-glucuronide: potency and safety compared with morphine. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9 (11): 1955-61.
 35. Osborne R, Joel S, Grebenik K, Trew D, Slevin M. The pharmacokinetics of morphine and morphine glucuronides in kidney failure. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54 (2): 158-67.
 36. Kurella M, Bennett W, Chertow GM. Analgesia in patients with ESRD: a review of available evidence. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (2): 217-28.
 37. Riley J, Eisenberg E, Müller-Schwefe G, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. Oxycodone: a review of its use in the management of pain. *Curr Med Res Opin* 2008; 24 (1): 175-92.
 38. Lalovic B, Kharasch E, Hoffer C, Risler L, Liu-Chen LY, Shen DD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: role of circulating active metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79 (5): 461-79.
 39. Kirvela M, Lindgren L, Seppala T, Olkkola KT. The pharmacokinetics of oxycodone in uremic patients undergoing renal transplantation. *J Clin Anesth* 1996; 8 (1): 13-8.
 40. Lee MA, Leng ME, Cooper RM. Measurements of plasma oxycodone, noroxycodone and oxymorphone levels in a patient with bilateral nephrectomy who is undergoing haemodialysis. *Palliat Med* 2005; 19 (3): 259-60.
 41. Foral PA, Ineck JR, Nystrom KK. Oxycodone accumulation in a hemodialysis patient. *South Med J* 2007; 100 (2): 212-4.
 42. Murray A, Hagen NA. Hydromorphone. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29 (5 Suppl.): S57-66.
 43. Sloan PA, Barkin RL. Oxymorphone and oxymorphone extended release: a pharmacotherapeutic review. *J Opioid Manag* 2008; 4 (3): 131-44.
 44. Razaq M, Balicas M, Mankan N. Use of hydromorphone (Dilaudid) and morphine for patients with hepatic and renal impairment. *Am J Ther* 2007; 14 (4): 414-6.
 45. Smith MT. Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone: evidence implicating the 3-glucuronide metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27 (7): 524-8.
 46. Lugo RA, Satterfield KL, Kern SE. Pharmacokinetics of methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2005; 19 (4): 13-24.
 47. Furlan V, Hafi A, Dessalles MC, Bouchez J, Charpentier B, Taburet AM. Methadone is poorly removed by haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (1): 254-5.
 48. Grond S, Radbruch L, Lehmann KA. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids: focus on transdermal fentanyl. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38 (1): 59-89.
 49. Messina J, Darwish M, Fine PG. Fentanyl buccal tablet. *Drugs Today (Barc)* 2008; 44 (1): 41-54.
 50. Bastani B, Jamal JA. Removal of morphine but not fentanyl during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (12): 2802-4.
 51. Joh J, Sila MK, Bastani B. Nondialyzability of fentanyl with high-efficiency and high-flux membranes. *Anesth Analg* 1998; 86 (2): 447.
 52. Kress HG. Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 2009; 13 (3): 219-30.
 53. Vadivelu N, Hines RL. Management of chronic pain in the elderly: focus on transdermal buprenorphine. *Clin Interv Aging* 2008; 3 (3): 421-30.
 54. Aurilio C, Pace MC, Pota V, et al. Opioids switching with transdermal systems in chronic cancer pain. *J Exp Clin Cancer Res* 2009; 28: 61.
 55. Hand CW, Sear JW, Uppington J, Ball MJ, McQuay HJ, Moore RA. Buprenorphine disposition in patients with renal impairment: single and continuous dosing, with special reference to metabolites. *Br J Anaesth* 1990; 64 (3): 276-82.
 56. Filitz J, Griessinger N, Sittl R, Likar R, Schüttler J, Koppert W. Effects of intermittent hemodialysis on buprenorphine and norbuprenorphine plasma concentrations in chronic pain patients treated with transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 2006; 10 (8): 743-8.
 57. Pergolizzi JV Jr, Mercadante S, Echaburu AV, et al. The role of transdermal buprenorphine in the treatment of cancer pain: an expert panel consensus. *Curr Med Res Opin* 2009; 25 (6): 1517-28.