

Iperkaliemia nella sindrome cardio-renale

Nuove soluzioni tra ragionevolezza e controversie

Il trattamento ottimale prevede la riduzione del potassio introdotto con la dieta e l'utilizzo di farmaci: diuretici e chelanti. Tra questi ultimi, oltre al più noto calcio polistirene sulfonato, in anni più recenti sono stati introdotti patiomer e sodio-zirconio ciclosilato

a cura di: **Pasquale De Luca**¹

con la collaborazione di: **Vito Sollazzo**², **Teresa Marinelli**¹, **Antonio De Luca**²

Premessa

L'iperpotassiemia è associata ad aritmie cardiache pericolose per la vita e ad una aumentata mortalità. I pazienti più a rischio di svilupparla sono quelli affetti da insufficienza renale, diabete, scompenso cardiaco e quelli in terapia con inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (Raasl). L'utilizzo dei Raasl ha dimostrato di migliorare la prognosi dei pazienti affetti da scompenso cardiaco. Tuttavia, l'iperpotassiemia rimane un importante fattore limitante l'introduzione e il mantenimento di dosi target di questa classe di farmaci.

L'impiego in cronico di farmaci quali il sodio polistirene sulfonato risulta di dubbia efficacia e può causare eventi avversi seri, come la necrosi del colon ed effetti collaterali gastrointestinali, talvolta difficili da tollerare. Negli ultimi anni, sono stati sviluppati nuovi farmaci per il trattamento cronico dell'iperpotassiemia, il patiomer e il sodio zirconio ciclosilato (ZS-9), che hanno dimostrato un miglior profilo di

tollerabilità ed una buona efficacia nel ridurre i livelli di potassio.

In definitiva, il trattamento ottimale prevede la riduzione del potassio introdotto con la dieta e l'utilizzo di farmaci. La terapia farmacologica si avvale di diuretici (tiazidici, diuretici dell'ansa) e chelanti. Tra questi ultimi, oltre al più noto calcio polistirene sulfonato, in anni più recenti sono stati introdotti patiomer e sodio-zirconio ciclosilato.

Stato dell'arte

Il patiomer è un farmaco non assorbibile legante il potassio. Si compone di un polimero anionico, che costituisce la parte attiva, e di un complesso calcio-sorbitolo che stabilizza la molecola e consente un più agevole transito nel tratto gastroenterico. Il polimero lega il potassio nel tratto gastrointestinale, principalmente nel colon, scambiandolo con il calcio e poi viene escreto nelle feci. L'escrezione fecale consente di ridurre la concentrazione sierica di K in maniera dose dipendente. La dose di trattamento iniziale raccomandata è di 8.4 g una volta al giorno, fino a raggiungere il massimo di 25.2 g in base alla risposta. Mentre è chiaro che il patiomer rilascia calcio quando lega K (o un altro catione), il destino

degli ioni calcio rilasciati nel lume gastrointestinale non è chiaro. Possono essere assorbiti dall'intestino ed escreti nelle urine, legarsi ad anioni come fosfato o ossalato nel lume intestinale o legarsi nuovamente al patiomer. Non essendo selettivo per il potassio, il patiomer lega, quindi, anche altri cationi come magnesio e sodio. Per questo motivo sono state studiate approfonditamente le variazioni degli elettroliti nel siero e nelle urine, dimostrando una sostanziale stabilità dei livelli sierici di sodio, calcio e fosforo e una lieve tendenza alla ipomagnesemia, una riduzione della concentrazione urinaria di potassio, sodio, magnesio e fosforo ed un aumento modesto della calciuria. Infine, si è ipotizzato che il calcio assorbito a livello del tratto enterico potrebbe avere influenza anche sul paratormone causandone in risposta una riduzione dei livelli ematici, ma al momento non sono disponibili studi clinici ad hoc.

Grazie al suo meccanismo d'azione innovativo, il sodio zirconio ciclosilato costituisce una valida opzione di trattamento poiché agisce in modo altamente selettivo catturando il potassio libero nell'intero tratto gastrointestinale, riducendone in tal modo la concentrazione e i livelli sierici di potassio. In particolare, agisce sull'intero tratto ga-

¹ S.C. Medicina Interna
Ospedale "T. Masselli-Mascia"
S. Severo ASL FG

² S.C. Cardiologia Clinica e Interventistica
Ospedale "T. Masselli-Mascia"
S. Severo ASL FG



strointestinale dove si lega al potassio favorendone l'escrezione mediante lo scambio con cationi idrogeno e sodio e presenta un elevato profilo di sicurezza. Inoltre, agisce entro un'ora dalla sua somministrazione rimuovendo in maniera permanente il potassio in eccesso nel tratto gastrointestinale, non viene assorbito a livello sistemico e viene eliminato dall'organismo tramite le feci, consentendo quindi di portare rapidamente il paziente in sicurezza. L'iperpotassiemia rappresenta il più comune disturbo elettrolitico osservato nei pazienti con malattia renale cronica, scompenso cardiaco e dialisi; i pazienti che sviluppano iperpotassiemia hanno una possibilità raddoppiata di incorrere in ospedalizzazioni, sono esposti ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari fino al 46%, e a un rischio di decesso fino all'88% maggiore rispetto alla popolazione generale. Gli studi hanno mostrato che il 98% dei pazienti trattati con il sodio zirconio ciclosilicato ha raggiunto livelli di normokaliemia entro le 48 ore dal basale. L'87% dei pazienti ha inoltre mantenuto o incrementato la terapia con inibitori di RaasI. Il farmaco è quindi in grado di trasformare la gestione dell'iperpotassiemia, offrendo agli specialisti e ai pazienti un'opzione terapeutica efficace, ben tollerata e sicura, che controlla il potassio e permette il raggiungimento dei dosaggi target con la terapia a base di inibitori di RaasI, come indicato dalle linee guida.

Discussione

L'insufficienza renale e l'iperpotassiemia sono condizioni di comune riscontro nei pazienti con scompenso cardiaco, risultato di una complessa interazione tra cuore e rene (sindrome cardio-renale) e degli effetti collaterali dei farmaci comunemente impiegati per il trattamento della malattia cardiaca (es. inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone). La progressione del danno renale se-

condaria all'insufficienza cardiaca, l'uso di terapie tradizionali anti-neurormonali e le alterazioni dell'equilibrio acido-base ed idroelettrolitico associate allo scompenso cardiaco rappresentano cause frequenti di iperpotassiemia, ma rimane controverso quale di questi fattori conferisca il maggior rischio di disonia. Lo sviluppo di iperpotassiemia potrebbe rappresentare un indice di peggioramento del compenso emodinamico nel delicato equilibrio tra cuore e rene, criticamente perturbato nella sindrome cardio-renale. I chelanti del potassio possono associarsi ad una riduzione della biodisponibilità delle terapie farmacologiche concomitanti. Un tema discusso è se un adeguato intervallo tra l'assunzione di patiomer/sodio zirconio ciclosilicato e altri farmaci garantisca o meno un adeguato assorbimento indipendentemente dalle proprietà farmacocinetiche delle singole molecole.

Gli studi finora condotti (Opal-Hk, Amethyst-Dn, Tourmaline, Pearl-Hf, ZS-002, ZS-003, ZS-004 o Harmonize) hanno dimostrato l'efficacia di questi farmaci per il trattamento dell'iperpotassiemia in pazienti con insufficienza renale cronica, diabete mellito e scompenso cardiaco cronico, anche in terapia con RaasI. Queste molecole sono gravate da effetti collaterali più lievi rispetto al sodio polistirene sulfonato e sono globalmente meglio tollerate. Il mantenimento di normali valori sierici di potassio può acquistare un significato prognostico indiretto consentendo di introdurre, titolare ed evitare la riduzione/sospensione della terapia con RaasI. I nuovi farmaci rappresentano una terapia ideata appositamente per un impiego cronico e validata da studi clinici dedicati. Inoltre, questi farmaci modificano il paradigma gestionale e la percezione tradizionale dell'iperpotassiemia, che abbandona il ruolo di fattore limitante nel percorso di ottimizzazione terapeutica, trasformandosi in potenziale target terapeutico. La pro-

gettazione di nuovi studi su sottopopolazioni selezionate di pazienti con scompenso cardiaco sarà determinante per comprendere i limiti ed i potenziali benefici a lungo termine dei nuovi chelanti del potassio.

Quindi, la disponibilità di nuovi farmaci in grado di normalizzare o mantenere stabili i livelli di potassio sierico comporta significative implicazioni per la gestione clinica dei pazienti con scompenso cardiaco. Per questi motivi, patiomer e ZS-9 costituiscono non solo uno strumento prezioso per il controllo dell'iperpotassiemia cronica, ma rivestono anche un potenziale ruolo prognostico, consentendo di introdurre e modulare la terapia anti-neurormonale.

Conclusioni

Gli studi clinici preliminari hanno mostrato che i nuovi chelanti del potassio hanno una maggiore efficacia e minori effetti collaterali rispetto alle resine attualmente disponibili in commercio. In particolare, il patiomer potrebbe svolgere un ruolo predominante nel trattamento cronico dell'iperkaliemia lieve-moderata o nella prevenzione dell'iperpotassiemia iatrogena, mentre ZS-9 potrebbe rivelarsi di prima scelta nel trattamento di forme acute e più severe. Indubbiamente sono necessari ulteriori e più approfonditi studi, soprattutto per valutare le interazioni di queste nuove resine con gli altri farmaci e gli effetti nel lungo periodo. Nel frattempo, è decisamente opportuno sfruttare al meglio tutti i presidi attualmente disponibili per prevenire e trattare l'iperkaliemia nei pazienti con sindrome cardiorenale, puntando sull'educazione alimentare oltre che sull'adeguata adesione al trattamento farmacologico, in modo da ridurre le complicanze e massimizzare le opzioni terapeutiche.

Bibliografia disponibile a richiesta