Farmaci di uso comune e funzione renale

Gestione sicura e presa in carico in Mg



di **Giuseppe Mennella**

Direttore Uoc Nefrologia e Dialisi, Ospedali Riuniti Padova Sud Madre Teresa di Calcutta - Membro del Direttivo della Società italiana di nefrologia (Sin)

L'utilizzo sicuro dei farmaci in nefrologia dipende principalmente dalla capacità di integrare principio attivo, indicazione, funzione renale, volemia e contesto clinico. È inoltre importante educare il paziente/caregiver a riconoscere rapidamente le condizioni in cui la terapia necessita di essere riconsiderata, sempre in modo coordinato con il proprio Mmg

La prescrizione di farmaci che interferiscono con l'emodinamica renale è quotidiana in medicina generale.
FANS, ACE-Inibitori (ACE-I), antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (ARB) e diuretici hanno profili molto diversi: i FANS possono favorire un danno renale acuto (AKI), mentre ACE-I/ARB e diuretici sono terapie essenziali nella gestione di pazienti pluricomorbidi, con importanti benefici cardiovascolari renali.
Il punto non è quindi etichettare questi farmaci come "nefrotossici", ma riconoscere il paziente e/o le situazioni che devono suggerire cautela nel loro utilizzo, con particolare attenzione soprattutto a quelle condizioni acute nelle quali una terapia stabile può diventare temporaneamente pericolosa e quindi può necessitare di una rimodulazione[1-3].
Il rischio è maggiore nel paziente anziano fragile, con malattia renale cronica (MRC), diabete, scompenso cardiaco, sottoposto a polifarmacoterapia. A questi fattori si aggiunge la stagionalità: nei mesi caldi, il ridotto introito, l'eccessiva sudorazione o episodi intercorrenti di febbre o diarrea possono determinare deplezione volemica acuta e creare le condizioni per lo sviluppo di una insufficienza renale acuta.
In questo scenario la prevenzione passa anche dall'educazione anticipata del paziente e del *caregiver*.

FANS: attenzione al paziente e al contesto

I FANS inibiscono la sintesi di prostaglandine e riducono la vasodilatazione dell'arteriola afferente, limitando un importante meccanismo di autoregolazione della filtrazione glomerulare (*figura 1*).
Il rischio aumenta in presenza di MRC, età avanzata, scompenso cardiaco, ipovolemia o terapia concomitante con ACE-I/ARB e diuretici[2,4].
Particolare attenzione merita la cosiddetta "*triple whammy*": FANS + ACE-I/ARB + diuretico. Il diuretico può favorire la contrazione volemica, il blocco del sistema renina-angiotensina riduce il tono dell'arteriola efferente e il FANS limita la vasodilatazione afferente. La combinazione, soprattutto durante una condizione di disidratazione, può determinare una brusca riduzione della pressione di filtrazione.
Il Mmg ha il delicato compito di educare il paziente ad evitare il più possibile l'automedicazione, a valutare alternative quando disponibili, e a saper riconoscere quelle condizioni che possono innescare l'insorgenza o l'aggravamento di una condizione di insufficienza renale.

ACE-I/ARB: effetto emodinamico vs nefrotossicità

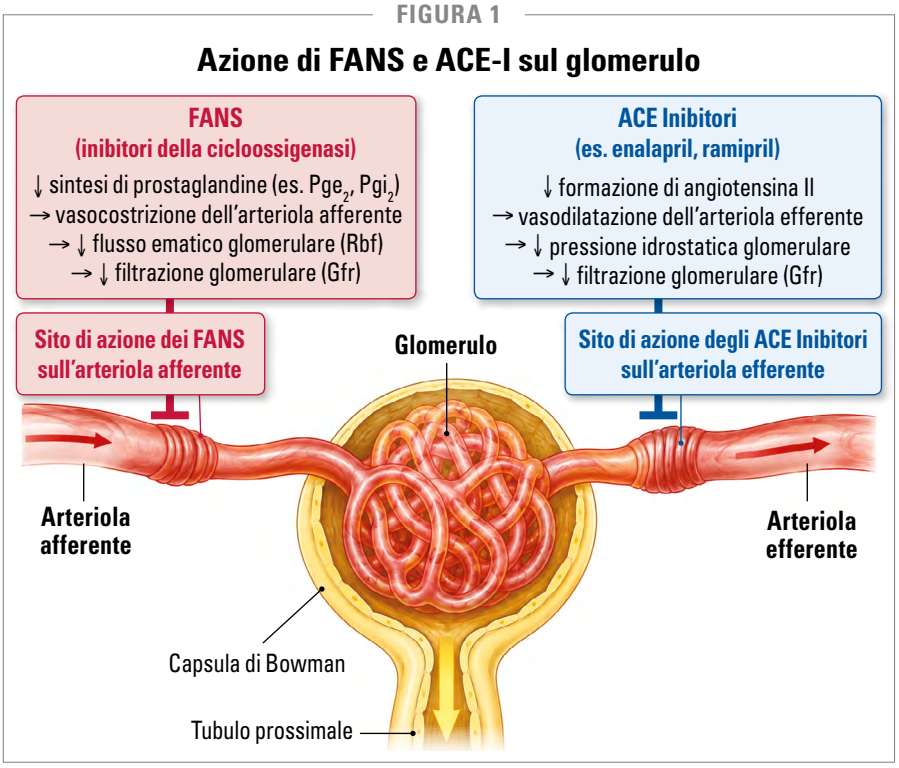
ACE-I e ARB sono farmaci di prima scelta per alcune comuni condizioni patologiche come ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco e MRC albuminurica.
Essi agiscono determinando la vasodilatazione dell'arteriola efferente con conseguente riduzione della pressione intraglomerulare (*figura 1*). Tale effetto emodinamico può talvolta determinare una modesta (e peraltro reversibile) riduzione iniziale dell'eGfr e non rappresenta un danno renale. Le KDIGO 2024 raccomandano di controllare pressione arteriosa, creatinina ed elettroliti, in particolare il potassio, entro 2-4 settimane dall'introduzione o dall'aumento della dose, anticipando il controllo nei pazienti a maggior rischio[1]. In generale, il trattamento può essere proseguito se la creatinina non aumenta oltre il 30% nelle prime quattro settimane[1].

Un incremento maggiore richiede una valutazione clinica prima della sospensione: stato volemico, ipotensione, malattia intercorrente, FANS o altri farmaci, iperkaliemia e possibili cause renovascolari. Anche l'iperkaliemia associata al blocco del Sistema renina-angiotensina (RAAS) dovrebbe, quando possibile, essere gestita correggendo i fattori modificabili (alimentazione con basso contenuto di potassio) e/o consigliando al paziente l'utilizzo di resine e chelanti del potassio piuttosto che rinunciando automaticamente a una terapia fondamentale nel rallentare la progressione della MRC e, in generale, nel migliorare la prognosi dei pazienti diabetici e/o con patologia cardiovascolare[1].

Diuretici: equilibrio tra congestione e deplezione

I diuretici sono indispensabili nel controllo della congestione e dell'ipertensione, ma possono favorire ipovolemia, ipotensione e alterazioni elettrolitiche. Nel paziente congesto, tuttavia, un aumento della creatinina non equivale necessariamente a indicazione a sospendere il diuretico: la valutazione dello stato volemico rimane centrale. Il rischio cambia radicalmente quando compaiono vomito, diarrea, febbre, scarso introito o altre perdite idriche. Nel paziente fragile il monitoraggio deve quindi essere clinico, considerando peso, pressione, segni di congestione o disidratazione, oltre che laboratoristico, con la determinazione di creatinina/eGfr ed elettroliti[1,2].

FIGURA 1



Sick day: un piano concordato prima che il paziente si ammali

Nel paziente anziano, diabetico o cardiopatico, spesso già in terapia con più farmaci, l'AKI è frequentemente il risultato di più fattori concomitanti. Una terapia ben tollerata per mesi può diventare critica quando interviene un "*second hit*": ondata di calore, febbre, gastroenterite, ridotto introito idrico, infezione, ipotensione o aggiunta di un FANS.
La stagionalità deve quindi entrare nell'anamnesi farmacologica: prima dell'estate, nei pazienti più vulnerabili, può essere utile rivalutare terapia, funzione renale, elettroliti e capacità del paziente di riconoscere una condizione potenzialmente pericolosa.
Il paziente e/o il *caregiver* va quindi costantemente educato a saper riconoscere segni e sintomi prodromici, oltre a saper monitorare i parametri come peso, stato di idratazione e ipotensione in base ai quali, sempre in modo coordinato col proprio Mmg, poter eventualmente rimodulare la propria terapia farmacologica.
Il concetto di *sick day* dovrebbe essere parte della presa in carico del paziente fragile. Non significa consegnare una lista indiscriminata di

TABELLA 1

Principali classi farmacologiche di interesse nefrologico: effetti, fattori di rischio e monitoraggio

Classe farmacologica	Effetto renale/clinico rilevante	Principali condizioni di rischio	Monitoraggio/gestione
FANS	Inibizione delle prostaglandine → riduzione della vasodilatazione arteriolare afferente; possibile ↓ Gfr e AKI	Ckd, età avanzata, ipovolemia, scompenso cardiaco, associazione con ACE-I/ARB e diuretici	Limitare l'esposizione nei pazienti a rischio; valutare stato volemico, creatinina/eGfr ed elettroliti quando clinicamente indicato
ACE-inibitori ARB	Vasodilatazione arteriolare efferente → riduzione della pressione intraglomerulare; possibile incremento iniziale della creatinina	Ipovolemia, ipotensione, Ckd avanzata, iperkaliemia, FANS, concomitante terapia diuretica	Pa, creatinina/eGfr e K^+ dopo introduzione o incremento posologico; incremento della creatinina >30% → ricercare cause reversibili e rivalutare la terapia
Diuretici	Riduzione della volemia e della congestione; possibile ipovolemia e alterazioni elettrolitiche	Perdite gastrointestinali, febbre, scarso introito, caldo intenso, ipotensione, fragilità	Valutazione clinica della volemia e della congestione; Pa, peso, creatinina/eGfr ed elettroliti
Metformina	Eliminazione renale; possibile accumulo in corso di AKI con rischio di acidosi lattica	AKI, disidratazione significativa, malattia acuta con ipoperfusione/ipossia	Monitorare la funzione renale; considerare sospensione temporanea nelle condizioni acute a rischio e rivalutare la ripresa dopo la loro risoluzione

FANS + ACE-I/ARB + diuretico ("*triple whammy*") aumenta il rischio di AKI, in particolare in presenza di ipovolemia o malattia acuta associata a disidratazione

farmaci "da sospendere quando si sta male", ma predisporre un piano individualizzato, spiegato quando il paziente è clinicamente stabile, e condiviso con il *caregiver*[1,4].

Il paziente e il *caregiver* devono saper riconoscere gli eventi rilevanti: vomito o diarrea significativi, febbre con ridotto introito, impossibilità a mantenere un'adeguata idratazione, marcate perdite di liquidi, vertigini/ipotensione o riduzione della diuresi. Il piano deve precisare quali farmaci, in quello specifico paziente, richiedono temporanea rivalutazione o sospensione; ricordare di evitare l'automedicazione con FANS; indicare quando contattare il medico e quando controllare creatinina ed elettroliti. È altrettanto importante definire e documentare quando e come riprendere le terapie sospese: le linee guida KDIGO sottolineano chiaramente che la mancata reintroduzione dopo l'evento acuto è un comportamento scorretto[1].

L'efficacia dell'informazione va verificata. Una semplice strategia è il *teach-back*: chiedere al paziente o al *caregiver* di ripetere con parole proprie le istruzioni fornite, così da essere sicuri di evitare comportamenti involontariamente scorretti.

Focus: metformina e rischio di acidosi lattica

Nel diabetico in terapia con metformina, il deterioramento acuto della funzione renale assume un'ulteriore rilevanza. La metformina è eliminata per via renale e l'AKI può ridurne la *clearance*, favorendone l'accumulo. L'acidosi lattica associata a metformina è rara, ma potenzialmente grave[5,6].

L'Ema raccomanda che, in caso di disidratazione significativa - per esempio vomito o diarrea severi, febbre, esposizione al caldo o ridotto introito di liquidi - la metformina venga temporaneamente sospesa[5]. Questo messaggio deve essere spiegato preventivamente, soprattutto all'anziano diabetico con MRC, scompenso cardiaco o politerapia. Anche qui la sospensione deve avere un termine: dopo la risoluzione dell'evento acuto, la terapia va rivalutata e ripresa quando clinicamente appropriato e con funzione renale compatibile.

Conclusioni

L'utilizzo sicuro dei vari farmaci in nefrologia dipende principalmente dalla capacità di integrare farmaco, indicazione, funzione renale, volemia e contesto clinico.

FANS, ACE-I/ARB e diuretici richiedono approcci differenti: se da una parte è indispensabile evitare l'esposizione non necessaria ai FANS soprattutto nei pazienti vulnerabili e pluricomorbidi, dall'altra occorre essere il più possibile aderenti alle linee guida che indicano ACE-I/ARB e diuretici come farmaci di prima linea nel trattamento delle principali nefropatie e malattie metaboliche e cardiovascolari. Tuttavia occorre contestualmente educare il paziente a saper riconoscere rapidamente le condizioni in cui tale terapia necessita di una rimodulazione e/o di una temporanea sospensione (*tabella 1*).

Bibliografia disponibile a richiesta