

Malattia renale e farmaci: come utilizzarli?

I reni svolgono un ruolo centrale nel metabolismo dei farmaci.

Per questo è fondamentale considerare da una parte la possibile tossicità renale di questi ultimi e dall'altra tenere conto dell'eventuale presenza di una ridotta funzionalità di questi organi per ridurre il rischio di accumulo e tossicità sistemica dei farmaci stessi

Mariacristina Gregorini

Segretario della Società Italiana di Nefrologia (SIN) Direttore SC Nefrologia e Dialisi, Direttore Dipartimento Medicina Specialistica Azienda USL-IRCCS Reggio Emilia

Tra reni e farmaci esiste un rapporto molto stretto, in quanto molto spesso i farmaci, con rare eccezioni, sono metabolizzati o escreti completamente o in buona parte dai reni. La riduzione del filtrato glomerulare condiziona pertanto la tossicità dei farmaci eliminati dai reni, poiché il ridotto o mancato metabolismo ne determina un accumulo, con conseguenze diverse in base al meccanismo d'azione, all'entità dell'accumulo, all'indice terapeutico (figura 1).

A parte i farmaci a totale metabolismo epatico (ad esempio, fra gli antibiotici, il ceftriaxone) che non

richiedono alcun aggiustamento posologico in caso di ridotta funzionalità renale, in tutti i casi di malattia renale il medico deve verificare, attraverso la ricognizione terapeutica, l'effettiva prescrivibilità e l'eventuale adattamento posologico necessario in base al filtrato glomerulare e alle condizioni del paziente, con particolare attenzione alle comorbidità: il diabete mellito, per esempio, oltre ad essere una patologia estremamente diffusa, rappresenta spesso un fattore di rischio per la tossicità di alcuni farmaci in determinate condizioni.

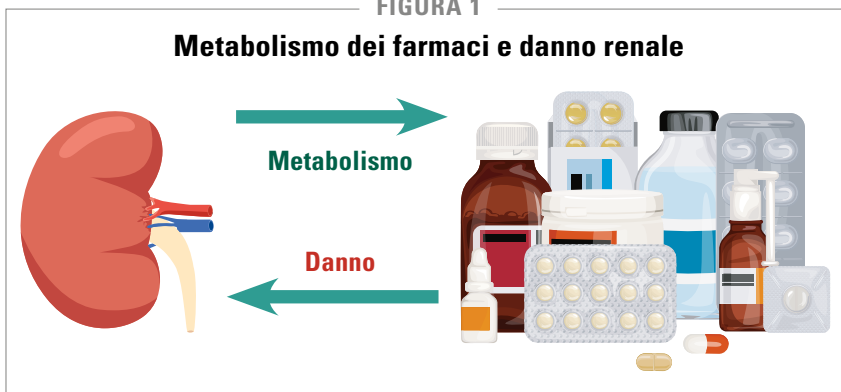
Vi sono molti farmaci metabolizza-

ti sia dal fegato che dai reni, in diversa percentuale (normalmente dichiarata nella scheda tecnica e nel foglietto illustrativo); in questo caso, va tenuto presente che in presenza di malattia renale cronica il fegato può avere azione vicariante, ma soprattutto che, in caso di insufficienza epatica, la tossicità renale può aumentare.

Quindi, come sempre, è necessario valutare caso per caso il paziente, tenendo conto delle condizioni generali, dell'età, delle comorbidità e delle terapie concomitanti. I pazienti con malattia renale cronica sono infatti pazienti complessi, molto spesso pluricomorbidi ed in politerapia.

FIGURA 1

Metabolismo dei farmaci e danno renale



✓ Meccanismi di tossicità renale

La tossicità renale può avvenire a vari livelli delle strutture renali e con diversi meccanismi fisiopatologici, che possono agire singolarmente o in associazione. In particolare, i farmaci possono causare danno a livello glomerulare e/o a livello tubulo-interstiziale, in modo diretto, attraverso meccanismi immunomediati e/o attraverso

meccanismi emodinamici.

Lo stesso farmaco può agire con meccanismi differenti (es. FANS) e, tranne nei casi di allergia immediata, esiste sempre un intervallo temporale tra assunzione e manifestazioni renali.

Alcuni farmaci possono modificare il tono delle arteriole pre- e post-glomerulari alterando i meccanismi di autoregolazione renale, normalmente deputati a mantenere la filtrazione glomerulare anche nelle condizioni in cui i valori di pressione arteriosa sono francamente patologici. Infatti, per valori di pressione sistolica tra 75 e 160 mmHg la filtrazione glomerulare non viene compromessa, grazie al meccanismo di autoregolazione.

Oltre i 180 mmHg, il rene si protegge dal trauma barometrico attraverso la vasocostrizione dell'arteriola afferente, con conseguente riduzione dell'afflusso glomerulare.

Ma in caso di riduzione eccessiva della pressione e/o del flusso (tipico il caso dello scompenso cardiaco a bassa portata) il rene riceve poco sangue: per mantenere la filtrazione glomerulare, viene pertanto attivato l'apparato iuxtaglomerulare. Le cellule dell'apparato iuxtaglomerulare producono localmente più renina, angiotensina I e angiotensina II: quest'ultima aumenta prevalentemente il tono dell'arteriola efferente (vasocostrizione efferente). Contemporaneamente, quando il rene si trova in condizioni di ipoafflusso (sepsi, scompenso cardiaco) produce prostaglandine per dilatare l'arteriola afferente. Il rene lavora a bassa pressione, riceve poco sangue, ma lo trattiene all'interno dei glomeruli, mantenendo così costante la filtrazione glomerulare.

I FANS, inibendo le prostaglandine, possono provocare insufficienza renale acuta in condizioni di ipovolemia.

Ad esempio, in caso di stenosi dell'arteria renale emodinamicamente significativa, il rene produce grandi quantità di prostaglandine per aumentare il flusso e, nello stesso tempo, produce più angiotensina per cercare di aumentare la pressione di filtrazione.

Se la stenosi dell'arteria renale è bilaterale (o in rene unico) ed il paziente assume **FANS insieme ad un ACE-inibitore**, si può verificare **insufficienza renale acuta**, perché vengono meno questi meccanismi emodinamici di compenso.

Alcuni fattori, riassunti nella *tabella 1*, favoriscono la potenziale tossicità dei farmaci; tra questi da ricordare sempre l'età avanzata, le comorbidità e l'insufficienza renale preesistente, soprattutto quando si vengono a creare condizioni di disidratazione, poiché quest'ultima fa sì che la permanenza del farmaco a livello di alcune strutture tubulari sia più lunga: c'è pochissima urina

estremamente concentrata e il farmaco presente nel lume tubulare più facilmente esercita la sua azione tossica sulle cellule.

✓ **Come gestire la terapia farmacologica in presenza di insufficienza renale?**

Qualora non sia possibile sostituire un farmaco ad eliminazione renale con uno simile metabolizzato però dal fegato, ci sono due semplici modalità per adeguare la posologia:

A somministrare una **dose normale** di farmaco, **aumentando l'intervallo** di somministrazione;

B somministrare una **dose ridotta**, **mantenendo il normale intervallo** di somministrazione

La modalità A, **dose normale con intervallo di somministrazione aumentato**, è preferibile per i farmaci a **emivita lunga**.

La modalità B, **dose ridotta con normale intervallo** di somministrazione, è preferibile per farmaci a **emivita breve**, con indice terapeutico spesso ridotto.

TABELLA 1

Fattori che favorisco la potenziale tossicità dei farmaci

- **Età molto avanzata** (per: la fisiologica riduzione del VFG)
- **Deplezione di volume**
- **Diabete** (alterazioni emodinamiche intrarenali)
- **IRC preesistente** (accumulo, transito intrarenale molto più lento del farmaco e maggiore concentrazione nei nefroni superstiti)
- **Cirrosi epatica scompensata, sepsi, infezioni gravi** (vasocostrizione intrarenale massiva)
- **Uso contemporaneo di FANS** (nefrotossicità diretta e attraverso meccanismi emodinamici)

IRC: Insufficienza renale cronica

✓ **E in dialisi?**

Naturalmente per l'utilizzo di qualsiasi farmaco in un paziente sottoposto a trattamento dialitico (emodialisi o dialisi peritoneale) è opportuno il parere del Nefrologo. Le principali regole sono riassunte nella *tabella 2*.

✓ **E i "non farmaci"?
Integratori & Co**

Oggi è molto diffusa la tendenza ad assumere integratori di vario tipo, prodotti da banco che spesso le persone si autoprescrivono per cercare di migliorare la propria performance (vitamine, sali minerali etc) o per "curare" condizioni patologiche come l'ipercolesterolemia o l'ipertrofia prostatica benigna.

A fronte del fatto che gli integratori sono spesso sostanze poco efficaci nella cura di specifiche patologie, possono avere, nei pazienti nefropatici, effetti collaterali anche molto importanti. Il fatto di essere considerati "naturali" (anche se si tratta per lo più di molecole di sintesi) e di non avere lo status ufficiale di "farmaco", induce la maggior parte delle persone ad assumerli in modo disinvolto, senza chiedere consiglio al medico, e spesso a non dichiararli. Un caso emblematico è l'iperpotassiemia che si può verificare nelle persone affette da malattia renale cronica che usano quotidianamente il "sale per ipertesi", assunto pensando di migliorare l'ipertensione, mentre è assolutamente da evitare, essendo cloruro di potassio!

Un altro caso piuttosto frequente, a cui il Medico di Medicina Generale deve prestare attenzione, è l'uso della vitamina D, per lo più sotto forma di colecalciferolo, spesso assunta a dosaggi elevati con ca-

TABELLA 2

Farmaci e dialisi: principi generali

• Un forte legame con le proteine plasmatiche impedisce la rimozione dialitica
• Teoricamente le grandi dimensioni di una molecola riducono la rimozione ma molti farmaci sono "piccoli" a sufficienza
• Un farmaco ampiamente distribuito nei tessuti, con solo una piccola quota presente nel volume plasmatico, sarà scarsamente rimosso
• Se un farmaco è dializzabile, è necessario somministrare una dose (aggiuntiva) dopo ogni dialisi

denza mensile; in caso di ridotta funzionalità renale ci può essere un accumulo con conseguente tossicità, anche renale. Nei nefropatici è buona norma utilizzare dosaggi più bassi, con cadenza settimanale, più maneggevoli, utilizzando dosaggi elevati solo per un tempo ridotto in caso di carenza importante, passando rapidamente ad un dosaggio di mantenimento. È opportuno, in questi pazienti la determinazione periodica ogni 4-6 mesi del dosaggio ematico della 25OH vitamina D, proprio per non incorrere in casi di sovradosaggio. Sempre a proposito di vitamine, l'utilizzo prolungato di alte dosi di acido ascorbico (vitamina C) può favorire, in persone predisposte, la formazione di calcoli renali, non avendo peraltro alcuna indicazione di tipo clinico.

Ancora, per restare nell'ambito dei non farmaci, è noto come l'assunzione di succo di pompelmo vada assolutamente evitata dalle persone che assumono determinati farmaci (ad esempio la ciclosporina e altri immunodepressori, antistaminici, antidepressivi triciclici, derivati degli ormoni steroidei), per l'interazione che un enzima contenuto nel succo ha nei confronti dei citocromi (in particolare P450) che metabolizzano tali farmaci.

È quindi evidente che è necessaria l'educazione continua del paziente, per favorire la sua aderenza alle prescrizioni e ai consigli del medico, perché anche nelle azioni quotidiane apparentemente più innocenti si possono nascondere insidie, tanto più quanto è maggiormente compromessa la funzionalità renale.

È fondamentale, per la corretta gestione delle terapie e la riduzione degli effetti indesiderati, che venga fatta dal medico una periodica ricognizione terapeutica, chiedendo sempre ed esplicitamente al paziente se sta assumendo integratori, vitamine, erbe o altri prodotti "naturali"; a questo proposito il ruolo del Mmg è strategico, ma ovviamente tutti gli Specialisti devono avere lo stesso approccio.

Le terapie non devono essere pensate "per sempre", ma devono essere periodicamente e sistematicamente rivalutate in base alla situazione clinica del paziente e ai suoi cambiamenti nel tempo. La comunicazione tra i sanitari, il paziente e i suoi care-giver è, ancora una volta, un punto cruciale per ottimizzare la terapia e potenziare la relazione terapeutica, minimizzando i rischi e migliorando la qualità di vita del paziente e della sua famiglia.