

## RASSEGNA DELLA LETTERATURA RECENTE

a cura di S. Brardi

### **Kt/V OD Indice di rimozione dei soluti: problemi nella misurazione e nell'interpretazione dei risultati**

S. Di Filippo, C. Manzoni, F. Locatelli  
*Nephrol Dial Transplant*, 1998 13: 2199 - 202

In questo lavoro gli Autori fanno il punto sui vantaggi ed i problemi connessi ai più recenti metodi per la quantificazione della dose dialitica.

Attualmente le tecniche più comunemente accettate per la determinazione del Kt/V sono il modello cinetico dell'urea a volume variabile di tipo monocompartimentale ed il metodo modificato di quantificazione diretta della dialisi.

Secondo il primo dei due metodi nei pazienti privi di funzione renale residua, la clearance effettiva dialitica dell'urea, indicata con K, e il parametro prescritto, mentre V, ovvero il volume di distribuzione dell'urea al termine della dialisi, è derivato dalla quantità di urea rimossa calcolata sulla base dei valori di K e le concentrazioni iniziali e finali dell'urea plasmatica; utilizzando invece il metodo della quantificazione diretta della dialisi, l'urea rimossa (R), è direttamente misurata per mezzo di una raccolta parziale o totale del dialisato che è poi utilizzato per calcolare i valori di V e K.

Ora poiché il modello cinetico dell'urea a volume variabile di tipo monocompartimentale assume che l'urea venga rimossa da un singolo spazio ben miscelato, l'accuratezza del Kt/V, calcolato sulla base di questo modello, dipende principalmente da quanto le concentrazioni plasmatiche dell'urea al termine della dialisi si avvicinano ai valori all'equilibrio; per questo i valori di Kt/V calcolati con il metodo monocompartimentale e quello della quantificazione diretta saranno simili soltanto quando non ci sarà un rebound post dialitico dell'urea stessa.

Sfortunatamente il rebound post dialitico dell'urea dimostra che la rimozione della stessa avviene secondo una cinetica bicompartimentale in quanto al termine della sessione dialitica i livelli plasmatici di urea possono risultare falsamente bassi ed il Kt/V calcolato

sulla base del modello cinetico a compartimento unico può rivelarsi inaccurato.

A confronto con il metodo di quantificazione di tipo diretto, il modello cinetico dell'urea a compartimento singolo fornisce valori di V significativamente più bassi e quindi più alti di Kt/V, se invece lo stesso modello viene sviluppato sulla base dei valori plasmatici di urea riscontrati 30 minuti dopo la fine della seduta dialitica il Kt/V risulta adeguatamente calcolato, in quanto, pur verificandosi una significativa sovrastima del volume di distribuzione dell'urea, questa è compensata dalla concomitante sopravvalutazione della rimozione dell'urea.

Tuttavia il prelievo di campioni di sangue mezz'ora dopo la fine della seduta dialitica, necessario per un calcolo preciso del Kt/V, sia con la metodica corretta a compartimento singolo che con la metodica diretta, risulta alquanto scomodo per le determinazioni frequenti della dose dialitica.

Nel tentativo di ovviare a questo inconveniente sono stati proposti alcuni metodi semplificati quali quello di Smye e quello di Daugirdas e Schneditz che risultano facili da realizzare ed accurati quando i campioni di sangue siano prelevati nella maniera appropriata.

La misurazione dell'effettiva dialisance ionica D (cioè la dialisance degli elettroliti corretta per il ricircolo) mediante l'utilizzo di sonde di conduttanza, posizionate all'ingresso ed all'uscita del dializzatore, potrebbe tuttavia consentire, senza il prelievo di campioni di sangue, di calcolare un Kt/V corretto secondo il metodo del compartimento singolo, sulla base della dialisance anziché della clearance effettiva dell'urea; tale Kt/V risulterà infatti adeguatamente calcolato in quanto se D sottostima la clearance effettiva dell'urea questo condurrà ad una sottostima del volume di distribuzione dell'urea stessa con il risultato che i due errori si compenseranno a vicenda nel rapporto.

Sperimentalmente si è visto infatti che i valori di Kt/V calcolati sulla base dell'effettiva dialisance ionica al posto della clearance effettiva dell'urea risultano pari per accuratezza a quelli ottenuti con il metodo sem-

plicato di Daugirdas e Schneditz.

L'indice di rimozione dei soluti ovvero il rapporto tra la rimozione netta di urea ed il pool di urea predialitica, non pare invece, a causa dell'alto grado di variabilità nella determinazione del volume finale di distribuzione dell'urea, un indice affidabile per quantificare la dose dialitica;

**Gli effetti del renal GEL® un chelante del fosforo, non assorbibile e privo di calcio ed alluminio, sulla fosforemia, la calcemia e l'ormone paratiroideo di pazienti uremici sottoposti ad emodialisi**

D. I. Goldberg, M. A. Dillon, E. A. Slatopolsky, B. Garrett, J.R. Gray, T. Marbury, M. Weinberg, D. Wombolt, S. K. Burke

*Nephrol Dial Transplant 1998 13: 2303 - 10*

Il Renal Gel® è un nuovo chelante polimerico del fosforo privo di alluminio e calcio, si tratta infatti di un idrogel di poliallilamina crociata che è completamente resistente alla degradazione digestiva e non è assorbito dal tratto gastrointestinale; la sua struttura polimerica interagisce con i fosfati anionici per mezzo di legami ionici e a idrogeno. In questo studio gli Autori hanno voluto anticipare l'uso clinico del farmaco su di un gruppo di pazienti emodializzati al fine di studiare l'efficacia del farmaco nel chelare il fosforo e di valutarne la sicurezza e la tollerabilità in tali pazienti.

A tale scopo sono stati arruolati 48 pazienti emodializzati che sono stati sottoposti ad un periodo iniziale della durata di 2 settimane durante il quale essi non hanno assunto più alcun chelante del fosforo, né a base di calcio, né a base di alluminio.

Nel successivo periodo di otto settimane ai pazienti è stato somministrato il farmaco alla dose iniziale di una, due o tre capsule da 500 mg ai pasti (tre volte al dì), a seconda dei livelli di fosforemia residuati dopo il periodo di wash-out, aumentando, se necessario, ogni due settimane, la posologia in modo da raggiungere il controllo della fosforemia.

Al termine delle otto settimane di trattamento i pazienti sono stati sottoposti infine ad un nuovo periodo di wash-out della durata di due settimane, prima di essere di nuovo posti in trattamento con i chelanti del fosforo da loro precedentemente utilizzati.

Il risultato è stato che i livelli medi di fosforo sono inizialmente saliti nel primo periodo di wash-out da 6.9 mg/dl a 8.1 mg/dl per poi discendere dopo 4 settimane

di Renal Gel® ai valori basali e quindi raggiungere il nadir di 6.5 mg/dl alla settima settimana di trattamento con il farmaco.

Nel periodo di wash-out successivo il fosforo è poi nuovamente risalito al valore di 8.2 mg/dl.

I valori di calcemia invece, dopo esser leggermente declinati nel primo periodo di wash-out (a causa della sospensione dei chelanti a base di calcio), sono rimasti stabili durante tutto il periodo di trattamento entro un range di normalità.

Per quel che riguarda i valori medi di ormone paratiroideo intatto, la crescita del fosforo ed il leggero declino del calcio dopo l'iniziale wash-out hanno comportato un iniziale aumento dei valori di tale ormone (da 292 pg/ml a 395 pg/ml) che è però sceso dopo 6 settimane di trattamento con il Renal Gel®, nonostante un livello persistentemente più basso di calcemia, al valore di 283 pg/ml (tale diminuzione è chiaramente da ascrivere alla riduzione del fosforo). Il Renal Gel® ha pure mostrato di ridurre i livelli di colesterolo totale ed LDL.

A riguardo della sicurezza e tollerabilità c'è da dire che dei 48 pazienti che hanno intrapreso lo studio, 42 hanno completato il periodo di trattamento, 5 lo hanno interrotto per cause che non riguardavano il farmaco ed un sesto paziente ha accusato vertigini che però gli investigatori non hanno messo in relazione con il medicinale.

Da questo studio emerge quindi come il Renal Gel® possa risultare un efficiente chelante del fosforo, comparabile con quelli attualmente in uso ma privo di alluminio e calcio, ad una dose variabile tra le due e le quattro capsule a pasto, tre volte al giorno.

**Il micofenolato mofetile e le malattie glomerulari**

B. Kiberd, A. MacDonald

*Am J of Kidney Dis, Vol 31, No 2 (February), 1998: pp 364-5*

L'acido micofenolico è un inibitore reversibile dell'inosina monofosfato deidrogenasi e della guanosina monofosfato e come tale risulta un potente agente immunosoppressivo dotato di un'azione selettiva sui linfociti. I linfociti T e B, infatti, non potendo utilizzare la via di recupero delle purine, catalizzata dalla ipoxantina guanina fosforibosil transferasi, sono costretti ad avvalersi della via *ex novo* di sintesi delle purine nella quale l'enzima regolatore della velocità di produzione dei nucleotidi guaninici è rappresenta-

to proprio dall'inosina monofosfato deidrogenasi (IMPDH).

L'acido micofenolico presenta tuttavia significativi vantaggi rispetto ad altri inibitori metabolici quali l'azatioprina in quanto interferendo con il trasferimento di residui glucidici, quali il VLA-4, che è responsabile del legame dei linfociti alle cellule endoteliali vascolari, alle glicoproteine situate sui linfociti attivati è in grado di prevenire, anche inibendo la proliferazione delle cellule muscolari lisce vasali, i cambiamenti vascolari del rigetto cronico.

L'acido micofenolico inoltre è in grado di stimolare, al pari degli antiinfiammatori, la produzione da parte dei macrofagi di idrolasi liposomiali e della proteina IL-1ra che è un antagonista del recettore dell'interleukina-1.

Infine per il fatto che l'acido micofenolico interferisce con la transizione dei linfociti dalla fase G-1 a quella S del ciclo riproduttivo si pensa che esso possa completare l'effetto immunosoppressivo degli inibitori dell'interleukina-2, ciclosporina e FK-506, nonché direttamente sopprimere la formazione di anticorpi da parte delle cellule  $\beta$ .

Gli studi sperimentali hanno infatti ampiamente dimostrato gli effetti immunosoppressivi dell'estere morfolinico dell'acido micofenolico, il micofenolato mofetile attualmente in commercio, nel prevenire il rigetto del trapianto.

Ora però sembra che al micofenolato mofetile, che non condivide con l'azatioprina gli effetti mielotossici, epatotossici e mutageni né la variabilità del suo assorbimento orale ed inoltre non presenta praticamente nessuna interazione con altri farmaci, si aprano le porte di un impiego nel campo delle malattie renali immunomediate, le glomerulonefriti infatti possono essere considerate come il risultato di un danno immunologico mediato dai linfociti.

Al momento tuttavia al di fuori dell'ambito del trapianto d'organi vi è soltanto una modesta letteratura sull'impiego del micofenolato mofetile in altre malattie immunomediate anche se i successi riscontrati dal gruppo di Briggs con l'impiego di questo farmaco in tutta una vasta serie di glomerulopatie refrattarie ai corticosteroidi e/o alla ciclosporina appare estremamente incoraggiante, soprattutto per la possibilità aperta proprio dal micofenolato di sospendere gli steroidi.

Per un più ampio utilizzo del micofenolato mofetile in questo campo saranno necessari però studi prospettici controllati che confermino i promettenti risultati iniziali.

### **L'uso di idroclorotiazide può contrastare la riduzione, indotta da un elevato consumo di sale, dell'effetto antiproteinurico degli ace inibitori**

H. Buter, M. H. Hemmelder, G. Navis, P. E. de Jong e D. de Zeeuw

*Nephrol Dial Transplant 1998 13: 1682 - 85*

Sebbene gli ACE-inibitori abbiano dimostrato di essere estremamente efficienti nel ridurre sia i valori pressori arteriosi che la proteinuria, la loro azione in tal senso è ridotta da un introito libero di sodio con la dieta, motivo per cui nei pazienti incapaci di mantenere a lungo termine un regime ristretto di assunzione del sodio stesso, si ha riduzione degli effetti benefici degli ACE-inibitori.

Per ovviare a tale inconveniente è stato proposto da tempo l'uso, in associazione agli ACE-inibitori, dei diuretici tiazidici di cui fino ad oggi se ne conosceva appieno il favorevole effetto additivo in termini di riduzione della pressione arteriosa, ma non l'azione, in tale associazione, sulla proteinuria.

In questo studio gli Autori hanno voluto proprio chiarire questo quesito e pertanto hanno arruolato sette pazienti proteinurici, affetti da malattie renali di tipo non diabetico ed in trattamento cronico con ACE-inibitori e li hanno sottoposti, durante tre periodi consecutivi di quattro settimane l'uno: ad un regime di restrizione sodica (50 mmol/die), ad uno di elevato introito sodico (200 mmol/die) e ad uno con lo stesso elevato introito sodico in associazione però ad idroclorotiazide (50 mg/die).

Il risultato è stato che la proteinuria, pari nel periodo di restrizione sodica ad un valore medio di 3.1 gr/die, è aumentata nel periodo di elevato introito salino, come era lecito aspettarsi, ad un valore medio di 4.5 gr/die per poi ridursi quando è stata introdotta l'idroclorotiazide, ed è questo il dato interessante, ad un valore medio di 2.8 gr/die, nonostante fosse mantenuta un'elevata introduzione di sale.

Anche la pressione arteriosa ha mostrato di ridursi con l'idroclorotiazide a valori medi pari a quelli del periodo di restrizione sodica, il cui abbandono li aveva invece accresciuti.

Gli Autori ritengono quindi che l'aggiunta di idroclorotiazide possa pienamente superare la riduzione dell'efficacia terapeutica degli ACE-inibitori, sulla pressione arteriosa e la proteinuria, indotta da un elevato consumo di sale.