

RASSEGNA DELLA LETTERATURA RECENTE

a cura di A. Guarnieri

“Nafamostat mesilato: un anticoagulante regionale per l'emodialisi in pazienti ad alto rischio di sanguinamento”

T. Akizawa, S. Koshikawa, K. Ota, M. Kazama,
N. Mimura, Y. Hirasawa
Nephron 1993; 64: 376-81

I pazienti affetti da insufficienza renale cronica presentano una diatesi emorragica riconducibile in gran parte ad alterazioni della funzione piastrinica e del rapporto piastrina-parete vascolare. L'inizio del trattamento sostitutivo mediante emodialisi introduce un nuovo fattore di rischio rappresentato dall'uso di farmaci anticoagulanti; nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento (dialisi post-interventi chirurgici, presenza di ulcere gastro-duodenali ecc.) sono state utilizzate numerose metodiche allo scopo di ridurre il rischio di emorragie intra e post-dialitiche: eparinizzazione loco-regionale, dialisi senza eparina con pre-diluizione intermittente o continua.

Gli Autori hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di un inibitore delle proteasi, il nafamostat mesilato, come anticoagulante in corso di dialisi ad alto rischio di sanguinamento; questo farmaco è in grado di inibire la funzione piastrinica e vari enzimi della cascata emocoagulativa, presenta inoltre caratteristiche farmacocinetiche che ne limitano l'efficacia anticoagulante al solo circuito extracorporeo. In effetti è stato osservato come il prolungamento del tempo di coagulazione del sangue prelevato all'uscita del filtro sia sovrapponibile a quello ottenuto con una eparinizzazione standard, mentre non è stato riscontrato un effetto analogo nel sangue circolante.

Sono stati valutati 107 pazienti per un periodo di due settimane trattati con il nafamostat mesilato ad un dosaggio compreso tra i 20 ed i 50 mg/h. Nel 92.4% dei trattamenti iniziati con un sanguinamento in atto è stato possibile effettuare l'emodialisi senza osservare un aumento delle perdite ematiche; l'incidenza di

effetti collaterali si è mantenuta su livelli estremamente bassi (1.2% delle dialisi) e non si sono avute reazioni indesiderate potenzialmente pericolose. Per quanto riguarda l'efficacia del trattamento non sono stati osservati significativi fenomeni di coagulazione all'interno del filtro e l'efficacia dialitica per le piccole molecole è risultata sovrapponibile alle dialisi con eparina.

Il nafamostat mesilato è quindi da considerare una efficace alternativa all'eparina nelle dialisi ad alto rischio di sanguinamento e potrebbe diventare di uso routinario in pazienti che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico o che presentano una diatesi emorragica clinicamente significativa.

“Olio di pesce nella nefrite lupica: conclusioni cliniche e implicazioni metodologiche”

WF. Clarck, A. Parbtani, CD. Naylor,
CM. Levinton, N. Muirhead, E. Spanner,
MW. Huff, DJ. Philbrick, BJ. Holub
Kidney International 1993; 44: 75-86

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una tipica malattia a mediazione immunologica nella quale il danno tessutale, che può interessare praticamente ogni organo, è principalmente determinato dalla deposizione di immunocomplessi circolanti, sebbene siano stati ipotizzati altri meccanismi come la produzione di autoanticorpi anti-tessuto e la formazione di immunocomplessi *in situ*. La prognosi dei pazienti affetti da LES è andata progressivamente migliorando grazie all'introduzione nella terapia degli steroidi e dei farmaci immunosoppressori, d'altra parte questo ha portato ad un notevole aumento dell'incidenza di alterazioni aterosclerotiche. Gli acidi grassi polinsaturi della serie Ω -3, in particolare l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido do-

cosaesaenoico (DHA) sono dotati di proprietà anti-infiammatorie ed anti-aterosclerotiche: è infatti provato che interferiscono con la produzione di mediatori del processo infiammatorio come le prostaglandine della serie 3 ed i leucotrieni della serie 5; oltre a ciò riducono i livelli ematici di lipidi potendo in tal modo modificare l'evoluzione delle lesioni aterosclerotiche.

Lo studio ha valutato l'effetto di una supplementazione con acidi grassi Ω -3 su funzione renale, sintomatologia e concentrazioni sieriche dei lipidi in un gruppo di soggetti affetti da nefrite lupica: 26 pazienti hanno ricevuto per un anno una dieta supplementata con olio di pesce (15 g/die) o con placebo (olio di oliva); al termine di questo periodo è stato effettuato un wash-out di 10 settimane ed è stato quindi invertito il tipo di supplementazione per un ulteriore anno. I risultati non hanno mostrato significative variazioni della funzione renale e delle condizioni cliniche dei pazienti; la proteinuria delle 24 h è diminuita durante il trattamento con olio di pesce ma non in modo significativo. È stata invece osservata una riduzione significativa dei trigliceridi e del colesterolo VLDL, mentre non sono risultate modificate le concentrazioni del colesterolo LDL e HDL. Dopo un anno di trattamento con olio di pesce è stato inoltre osservato un aumento del tempo di sanguinamento ed una riduzione della viscosità ematica.

È importante sottolineare come il placebo utilizzato abbia un effetto analogo all'olio di pesce, se pur in misura ridotta, sulla viscosità plasmatica, sulla deformabilità eritrocitaria e sulle concentrazioni di VLDL; questo suggerisce di utilizzare per studi ulteriori un placebo non dotato delle proprietà dell'olio di oliva.

“Morbilità e mortalità della dialisi peritoneale ambulatoria continua (CAPD) e dell'emodialisi (HD)”

*R. Maiorca, G.C. Cancarini, G. Brunori,
C. Camerini, L. Manili*

Kidney International 1993; Vol 43, Suppl 40: 4-15

Quando in un paziente affetto da insufficienza renale cronica terminale è necessario iniziare il trattamento dialitico, la scelta tra emodialisi e dialisi peritoneale è dettata da motivazioni legate alla malattia di base (es. diabete), alla presenza di patologie coesistenti con la nefropatia e, non ultimo, ai costi sociali. In questa rassegna gli Autori hanno esaminato la lette-

ratura recente e la casistica personale riguardo ad alcuni aspetti della morbilità e della mortalità di CAPD e HD al fine di evidenziare e confrontare gli eventuali vantaggi o svantaggi delle due metodiche. La prima ospedalizzazione, che include il periodo di diagnosi, il training per la dialisi peritoneale o la costruzione di un accesso vascolare permanente, risulta più prolungata nei pazienti in CAPD, per il necessario periodo di addestramento alla metodica. Anche l'ospedalizzazione per complicazioni legate alla tecnica è più elevata nei pazienti in CAPD (prevalentemente episodi di peritonite), mentre se si considerano le cause non direttamente conseguenti al tipo di dialisi, i pazienti che effettuano bicarbonato-HD hanno un numero maggiore di ricoveri rispetto agli altri gruppi (acetato-HD, emofiltrazione, emodiafiltrazione, CAPD).

Un altro aspetto considerato è la morbilità cardiovascolare: gli episodi ipotensivi sono probabilmente più frequenti nelle HD con elevata ultrafiltrazione, mentre durante la CAPD risultano sensibilmente ridotti; l'ipertensione arteriosa è meglio controllata con la CAPD, con conseguente minore incidenza di ipertrofia ventricolare sinistra; oltre a ciò, tale metodica mantiene la fisiologica riduzione notturna dei valori pressori; la dialisi peritoneale garantisce infine una migliore stabilità vascolare e una minore frequenza di aritmie sia sopraventricolari che ventricolari.

L'ospedalizzazione per malattie infettive non riferibili alla tecnica dialitica, la patologia da accumulo di β 2-microglobulina, i segni di neuropatia e di osteodistrofia uremica sono risultati sovrapponibili nei due gruppi di pazienti; è interessante notare che, sebbene i pazienti in CAPD assumano normalmente un carico proteico inferiore a quanto raccomandato, non sono state rilevate differenze significative per quanto riguarda lo stato di nutrizione; gli stessi Autori hanno evidenziato una relazione inversa tra PCR ed età dei pazienti in condizioni di equilibrio metabolico: è quindi ipotizzabile che i pazienti in CAPD di età avanzata, che sono in fondo la maggioranza, abbiano in realtà bisogno di un apporto proteico inferiore a quanto normalmente suggerito.

Lo studio della sopravvivenza ha mostrato risultati migliori con l'emodialisi, essendo gli episodi di peritonite, ed in parte i criteri di selezione, la causa della differenza tra HD e CAPD; i pazienti più anziani hanno un rischio di morte minore in CAPD che in HD; i diabetici hanno una prognosi peggiore dei non diabetici indipendentemente dalla tecnica dialitica adottata.

In conclusione la sopravvivenza dei pazienti non differisce sensibilmente tra le due metodiche, ma per i più anziani sembra essere migliore in CAPD; questo permette di incoraggiare un più ampio uso della dialisi peritoneale in considerazione anche del basso costo e della relativa maggiore autonomia concessa.

“Efficace trattamento della cistinuria con Captopril”

MA. Perazella and GK. Buller

American Journal of Kidney Diseases 1993; Vol 21, No 5: 504-7

La cistinuria è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica recessiva nella quale le cellule epiteliali dell'intestino tenue e del tubulo renale presentano un difetto nel trasporto della cistina e di altri aminoacidi dibasici. In conseguenza di ciò le urine contengono una quantità estremamente elevata di cistina che precipita portando alla formazione di calcoli; i pazienti affetti da questa patologia presentano numerosi episodi di colica renale con possibile ostruzione ureterale, infezioni ricorrenti delle vie urinarie e frequente evoluzione verso l'insufficienza renale cronica.

La terapia della cistinuria è diretta alla riduzione della concentrazione urinaria della cistina ed all'aumento della sua solubilità: il primo obiettivo viene raggiunto con una dieta idropinica a basso tenore di metionina (precursore metabolico della cistina), il secondo con l'alcalinizzazione delle urine e con l'uso di farmaci quali la acetilcisteina, la d-penicillamina e la mercaptopropionilglicina. Queste molecole contengono dei gruppi disolfuro che “chelano” la cistina per mezzo di legami disolfuro e ne aumentano la solubilità.

La terapia della cistinuria presenta spesso dei problemi legati sia alla scarsa compliance dei pazienti che devono assumere di continuo alcalinizzanti e notevoli quantità di liquidi, sia ai numerosi e a volte seri effetti collaterali dei farmaci su menzionati. Recentemente è stato dimostrato che il captopril, un ACE inibitore che contiene nella sua molecola un gruppo sulfidrilico, è in grado di aumentare la solubilità della cistina di 200 volte: gli Autori hanno trattato per un anno due pazienti affetti da cistinuria e intolleranti ai trattamenti tradizionali con captopril alla dose, rispettivamente, di 150 e 100 mg al giorno ottenendo la riduzione della escrezione urinaria di

cistina del 58% in un caso e del 94% nell'altro; da sottolineare come questo abbia portato alla scomparsa dei cristalli di cistina nel sedimento urinario evitando, durante tutto il periodo di trattamento, la formazione di nuovi calcoli; entrambi i pazienti non hanno presentato alcun disturbo. Il captopril può pertanto essere considerato una valida alternativa nella gestione dei pazienti cistinurici.

La netta riduzione della concentrazione urinaria di cistina permette di ipotizzare come l'effetto terapeutico sia riconducibile non solo alla formazione di ponti disolfuro ma, verosimilmente, anche ad una alterazione dei meccanismi di trasporto per gli aminoacidi dibasici situati nel tubulo renale prossimale o ad un diverso metabolismo della metionina o della cistina stessa.

“La ciclofosfamide non fornisce benefici aggiuntivi alla terapia steroidea nel trattamento della nefropatia membranosa idiopatica”

E. Alexopoulos, G. Sakellariou, D. Memmos, K. Karamitsos, M. Leontsini, M. Papadimitriou

American Journal of Kidney Diseases 1993; Vol 21, No 5: 497-503

La nefropatia membranosa idiopatica (IMN) è la causa più frequente di sindrome nefrosica dell'adulto e presenta nei vari pazienti un decorso variabile che può andare da una sostanziale stabilità dei parametri funzionali renali ad una lenta progressione verso l'insufficienza renale cronica terminale. La terapia della IMN rimane controversa poiché i numerosi studi sinora pubblicati non hanno fornito risultati univoci per quanto riguarda l'efficacia dei trattamenti proposti.

Gli Autori hanno valutato retrospettivamente 36 pazienti affetti da IMN trattati secondo due protocolli: 19 pazienti hanno ricevuto 60 mg/die di prednisolone per 8-10 settimane seguiti da dosi ridotte in modo scalare fino ad una posologia di mantenimento di 5-10 mg/die somministrata per un periodo variabile tra 6 mesi e 8 anni (gruppo A); 17 pazienti sono stati trattati con steroidi più ciclofosfamide per un periodo medio di 3.6 mesi al dosaggio di 1.5-2 mg/kg/die (gruppo B).

Al termine del follow-up non sono state osservate differenze statisticamente significative riguardo al grado di remissione della proteinuria: in particolare è stata ottenuta la remissione completa in 7 pazienti

del gruppo A ed in 5 del gruppo B, mentre una remissione parziale ha interessato 6 pazienti nel gruppo trattato solo con steroidi e 7 nell'altro. È interessante notare come i pazienti con proteinuria non nefrosica all'inizio della terapia abbiamo mostrato una più rapida riduzione della proteinuria indipendentemente dal tipo di trattamento somministrato. Per quanto riguarda l'andamento della funzione renale, al termine dello studio i valori della creatinemia sono risultati tendenzialmente più elevati nei pazienti trattati con ciclofosfamide ma senza differire in modo significativo da quelli trattati con

prednisolone. Anche in questo caso la proteinuria in range non nefrosico si è accompagnata ad una migliore prognosi in quanto tutti i pazienti con questa caratteristica hanno mantenuto una funzione renale normale per tutta la durata dello studio.

In conclusione questo studio retrospettivo tra i due tipi di trattamento ipotizza che l'aggiunta di ciclofosfamide non fornisca vantaggi rispetto al trattamento con il solo steroide, sia riguardo alla remissione della proteinuria che alla prevenzione della progressione verso l'uremia.