

L'iperkalemia un fattore limitante nell'utilizzo dei farmaci che bloccano il Sistema Renina Angiotensina Aldosterone (SRAA)

In depth review

Antonio Santoro¹, Marcora Mandreoli²

¹ Divisione di Nefrologia, Dialisi ed Ipertensione, Policlinico S.Orsola-Malpighi Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

² UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Maria della Scaletta, Imola



Antonio Santoro

Corrispondenza a:

Antonio Santoro
Divisione di Nefrologia, Dialisi ed Ipertensione
Policlinico S. Orsola - Malpighi
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
Via P. Palagi,9
40138 Bologna
E-mail: antonio.santoro@unibo.it

ABSTRACT

effetti collaterali come l'aumento del potassio (K) sierico, che assume carattere di severità nei pazienti con insufficienza renale. Nei 23.000 pazienti seguiti nell'ambito del progetto PIRP della Regione Emilia-Romagna, l'iperkaliemia alla prima visita ($K > 5,5$ mEq/L) era presente complessivamente nel 7% circa di Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I) ed i bloccanti dei recettori dell'angiotensina (ARB) hanno dimostrato una reale efficacia nel ridurre la pressione arteriosa, la proteinuria, nel rallentare la progressione della malattia renale cronica (MRC) e nel miglioramento clinico. In pazienti con insufficienza cardiaca, diabete mellito e cardiopatia ischemica. Il loro utilizzo è però limitato da alcuni tutti i pazienti. La prevalenza di valori di $K > 5.5$ mEq/L aumentava in relazione allo stadio CKD, raggiungendo l'11% nei pazienti in stadio 4 e 5. Tra i pazienti con valori di $K > 5.5$ al baseline, il 44.8% era in terapia con ACE-I/ARB inibitori, il 3.8% con diuretici anti-aldosteronici ed un ulteriore 3.9% assumeva contestualmente farmaci bloccanti il SRAA e risparmiatori di K. Le contro-misure per evitare l'insorgenza di iperkalemia in corso di terapie con farmaci che bloccano il SRAA vanno dalla dieta povera di K, ai diuretici ed infine a farmaci che favoriscono l'eliminazione fecale del K. Tra questi i polistirene sulfonati che hanno più di 50 anni di vita scambiano il K con il sodio o con il calcio. Questi farmaci però, nell'uso cronico, possono determinare dei sovraccarichi di sodio o di calcio e causare delle pericolose necrosi intestinali.

Recentemente sono stati introdotti sul mercato due nuovi farmaci estremamente promettenti nel trattamento dell'iperkalemia, il patiromer ed il sodio zirconio ciclosilicato. Il patiromer, che è uno scambiatore potassio-calcio, agisce a livello del colon dove vi è una maggiore concentrazione di K e dove il farmaco è maggiormente ionizzato. Il Sodio zirconio ciclosilicato (ZS-9) è un a resina che sfrutta per intrappolare il K dei micropori di ben definite dimensioni collocati nella struttura cristallina del silicato di zirconio. Il K intrappolato viene scambiato con altri protoni e con il sodio. Anche questi farmaci dovranno però, dimostrare la loro efficacia e sicurezza nel lungo periodo per ritenersi dei veri partners dei bloccanti del SRAA in alcune categorie di pazienti.

PAROLE CHIAVE: potassio, iperkalemia, sartani, ace-inibitori, insufficienza renale, patiromer, sodio zirconio ciclosilato, ZS-9, kayexalate

ABSTRACT

Angiotensin-converting enzyme (ACE-I) inhibitors and ARBs have shown real efficacy in reducing blood pressure, proteinuria, in slowing the progression of chronic kidney disease (MRC) and in clinical improvement. In patients with heart failure, diabetes mellitus and ischemic heart disease. However, their use is limited by some side effects such as the increase in serum potassium (K), which can be particularly severe in patients with renal insufficiency. In the 23,000 patients followed by the PIRP project of the Emilia-Romagna Region, hyperkalaemia at the first visit ($K > 5.5$ mEq / L) was present in about 7% of all patients. The prevalence of K values > 5.5 mEq / L increased in relation to the CKD stage, reaching 11% in patients in stage 4 and 5. Among patients with values of $K > 5.5$ at baseline, 44.8% were in therapy with ACE-I / ARB inhibitors, 3.8% with anti-mineralcorticoid and a further 3.9% concurrently taking SRAA-blocking agents and K-sparing diuretics. Counter-measures to avoid the onset of hyperkalemia during treatment with drugs that block the RAAS range from the low-K diet, to diuretics and finally to drugs that promote fecal elimination of K. Among these, polystyrene sulfonates, which have more than 50 years of life, exchange K with sodium or calcium. These drugs, however, in chronic use, can lead to sodium or calcium overload and cause dangerous intestinal necrosis. Recently two new highly promising drugs have been introduced on the market for the treatment of hyperkalemia, the patiromer and sodium zirconium cyclosilicate. The patiromer, which is a potassium-calcium exchanger, acts at the level of the colon where there is a higher concentration of K and where the drug is most ionized. Sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) is a resin with micropores of well-defined dimensions, placed in the crystalline structure of the zirconium silicate. The trapped K is exchanged with other protons and sodium. However, even these drugs will have to demonstrate their long-term efficacy and safety to be considered true partners of RAAS blockers in some categories of patients.

KEYWORDS : potassium, hyperkalemia, ARB, ace-inhibitors, renal failure, patiromer, sodium zirconium cyclosilicate, ZS-9, kayexalate

Introduzione

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I) ed i bloccanti dei recettori dell'angiotensina (ARB) hanno dimostrato una reale efficacia nel ridurre la pressione arteriosa, la proteinuria e nel rallentare la progressione della malattia renale cronica (1–3). Inoltre questi farmaci favoriscono il miglioramento clinico in pazienti con insufficienza cardiaca, diabete mellito e cardiopatia ischemica. Tuttavia, questa classe di farmaci è stata anche associata ad eventi avversi, a volte severi: comparsa di insufficienza renale acuta, iperkalemia severa (4, 5) importanti riduzioni della pressione arteriosa.

Il timore verso gli effetti avversi dei bloccanti del Sistema Renina Angiotensina Aldosterone (SRAA), spesso comporta una loro sottoutilizzazione o un sottodosaggio, in particolare nei sottogruppi di pazienti che sono maggiormente a rischio di sviluppare complicanze. Uno studio turco che si è occupato di valutare le barriere che limitano l'uso di ACE-I e ARB in pazienti con insufficienza renale cronica, ha riconosciuto nell'iperkalemia, l'elemento principale che porta alla sospensione dei bloccanti il SRAA (6). Anche lo studio di Shirazian ha evidenziato che l'iperkalemia rappresenta la causa principale di sottoutilizzo di ACE-I e ARB (7).

Al fine di non incorrere in un inaspettato incremento del K, le linee guida KDIGO (8) consigliano di valutare la velocità di filtrazione glomerulare (VFG) e il livello del K sierico entro una settimana dall'inizio o dall'incremento della dose di ACE-I o ARB, indipendentemente dal livello basale di potassio. L'American Heart Association ha fatto lo stesso tipo di raccomandazione (9). Diversamente, la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) suggerisce un algoritmo un più dettagliato, con monitoraggio dei valori di potassio dopo 4 settimane dall'inizio o dall'incremento di dose nei pazienti a più alto rischio (definiti come pazienti con pressione sistolica inferiore a 120 mmHg, potassio > 4,5 mEq/l o un VFG < 60 ml/min) ed, in ogni caso, entro 4-12 settimane per tutti gli altri pazienti (1).

Nel quando eseguire i controlli della potassiemia, occorre tener presente che, alcuni fattori, come la presenza di diabete mellito, insufficienza cardiaca congestizia, potassio sierico maggiore di 5 mEq/L, costituiscono un rischio aggiuntivo per la comparsa di iperkalemia. Però, a parte tutti questi, il fattore principale nell'innalzamento dei livelli di K è la presenza di insufficienza renale, che determina una ridotta escrezione di potassio.

L'iperkaliemia

Il potassio (K) è il catione più importante all'interno delle cellule, dove si ritrova con una concentrazione di 150 mEq/L per un totale di 4.8 g. I reni filtrano 180 litri di plasma al giorno, e lasciano passare attraverso il filtro glomerulare circa 33 grammi di potassio. Dal momento che l'apporto dietetico giornaliero di potassio varia da 1 a 4 grammi, i reni devono esercitare un cospicuo riassorbimento per non generarne un deficit. Un eccesso di K alimentare provoca un transitorio innalzamento dei livelli sierici e favorisce lo shift del K dall'esterno all'interno delle cellule e, nello stesso tempo, i reni ne accrescono l'escrezione. Il contrario avviene per un ridotto apporto del K, perché il fine ultimo nell'omeostasi del K, è il mantenimento del gradiente intra-extracellulare che è alla base di un corretto funzionamento di vari organi ed apparati (Tabella 1).

Tabella 1.

- Potenziale a riposo delle membrane cellulari
- Propagazione del potenziale di azione nel tessuto neuronale, muscolare e cardiaco
- Secrezione di ormoni e loro funzionamento
- Tono vascolare
- Controllo della pressione sistemica
- Motilità gastro-intestinale
- Omeostasi acido-base
- Metabolismo del glucosio e dell'insulina
- Capacità di concentrare le urine
- Bilancio dei fluidi e degli elettroliti

Effetti del potassio su alcune funzioni fisiologiche dell'organismo

Il rene non è il solo organo che regola il metabolismo del potassio, ma anche l'intestino gioca un ruolo fondamentale (10, 11). Il maggior assorbimento del potassio avviene nell'intestino tenue per vie paracellulari regolate dal gradiente del K e dalla sua carica positiva. Nell'intestino crasso invece, avviene un assorbimento finemente regolato. Nel colon prossimale il potassio è secreto grazie ai canali del potassio ad ampia conduttanza e calcio dipendenti (Canali BK). Nel colon distale il potassio è riassorbito sfruttando una pompa H, K-ATPasi (10–13).

Un aumento dell'apporto di potassio con la dieta favorisce la secrezione intestinale di K, al contrario, un ridotto apporto, determina un attivo riassorbimento. L'arrivo nel colon distale di una maggiore quantità di K determina una *up-regulation* dei canali BK, e la conversione dei canali deputati al riassorbimento in canali che svolgono una secrezione, mentre un ridotto apporto alimentare di K determina una *up-regulation* della H, K-ATPasi.

I farmaci (Tabella 2), in particolare quelli che inibiscono il SRAA, sono la causa più frequente di ridotta escrezione urinaria del K. Causano maggiormente iperpotassiemia, gli ACE-inibitori, i sartani, alcuni immunosoppressori come gli inibitori della calcineurina come la ciclosporina ed il tacrolimus, i diuretici risparmiatori di K, amiloride, triamterene, gli antialdosteronici come lo spironolattone, i beta bloccanti non selettivi come il propranololo o il labetalolo. Gli agonisti adrenergici beta2 stimolanti agiscono sul recettore beta2 che serve a trasportare il K all'interno delle cellule.

Tabella 2.

Farmaco	Meccanismo d'azione
Farmaci che inducono shift del K trans-cellulare <ul style="list-style-type: none"> • Beta-bloccanti non selettivi • Intossicazione digitalica • Somministrazione e.v. di aminoacidi cationici <ul style="list-style-type: none"> • Mannitolo • Succinilcolina 	Ridotta attività delle pompe Na ⁺ /K ⁺ -ATPasi e del rilascio di renina Inibizione dell'attività della pompa Na ⁺ /K ⁺ -ATPasi. Riduzione transfer cellulare del K Aumento dello shift extracellulare del K Iperosmolarità con aumento dello shift del K dalle cellule Prolungamento della depolarizzazione delle membrane cellulari
Farmaci che riducono la secrezione di aldosterone <ul style="list-style-type: none"> • ACE inibitori • Sartani • Inibitori diretti della renina • FANS e COX-2 inibitori • Inibitori della calcineurina 	Blocco a vari livelli del SRAA con riduzione della produzione e del rilascio di aldosterone Ridotto rilascio prostaglandino-mediato della renina, riduzione VFG Riduzione della sintesi di aldosterone e inibizione della pompa Na ⁺ /K ⁺ -ATPasi
Farmaci che inducono una resistenza all'azione tubulare dell'aldosterone <ul style="list-style-type: none"> • Antagonisti dell'aldosterone • Diuretici risparmiatori di K • Trimethoprim, pentamidina 	Blocco dei recettori dell'aldosterone Blocco dei canali luminali del sodio Ridotta escrezione di K per azione competitiva con i canali del sodio a livello del nefrone distale
Agenti contenenti potassio <ul style="list-style-type: none"> • Soluzioni a base di K • Penicillina G, sangue conservato 	Fonte di sali di potassio

Farmaci che inducono iperkalemia

I FANS, riducendo la produzione di prostaglandine, inducono una ridotta liberazione di renina ed aldosterone e quindi favoriscono la ritenzione del K. Alcuni antibiotici come il trimetoprim o la pentammina (un antiparassitario) riducono l'escrezione del K con un meccanismo simile alla amiloride ed al triamterene. La terapia con il doppio blocco del SRAA attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, bloccanti dei recettori dell'angiotensina II o inibitore della renina (aliskiren), accresce notevolmente il rischio di iperkaliemia, così come quello di pericolose ipotensioni e rapidi peggioramenti della funzione renale (5, 14).

Le malattie della midollare del surrene, come il morbo di Addison ed altre patologie congenite che si accompagnano ad una deficienza di mineralcorticoidi si accompagnano ad iperkalemia. Infine, possono determinare iperkalemia altre forme più rare come l'acidosi tubulare renale di tipo IV, la sindrome di Gordon e la paralisi periodica iperkaliemica.

A volte invece l'iperkalemia è generata da situazioni e fattori che inducono una eccessiva fuoriuscita di K dalle cellule. E questo è il caso dell'acidosi metabolica, del deficit di insulina, delle grandi ustioni, della rhabdmiolisi e della sindrome da lisi tumorale. Esiste poi una condizione di pseudo-iperpotassiemia, che si verifica, non per un reale innalzamento del pool del potassio, ma solo per il riscontro di alti livelli sierici di K in presenza di trombocitosi o di un smisurato aumento di globuli bianchi (leucemia linfatica cronica). In questi casi, il plasma dei campioni di sangue si arricchisce nella fase pre-analitica, del K rilasciato dalle cellule presenti in eccesso, mentre *in vivo* i valori sono entro la norma.

Indipendentemente dalla causa che l'ha generata, l'iperkalemia determina effetti più o meno gravi a carico dell'apparato cardiocircolatorio a seconda della sua intensità e tempo di comparsa. Le modificazioni iniziali dell'ECG consistono nell'accorciamento dell'intervallo QT e nella comparsa di onde T alte e appuntite. In presenza di concentrazioni di potassio più elevate (solitamente > 5,5 mEq/l), l'iperkalemia può causare aritmie nodali e ventricolari, accompagnate da complessi QRS slargati e intervalli PR prolungati. Nelle fasi terminali si può sviluppare una fibrillazione ventricolare e asistolia.

Sul piano neuromuscolare i sintomi sono aspecifici e vanno da una ipostenia indefinita, parestesie sino alla paralisi flaccida.

Vi sono però segnalazioni che, anche modesti innalzamenti dei livelli sierici del potassio, possono accompagnarsi ad incrementi della mortalità sia nel corso di malattie renali croniche che di danno renale acuto (15, 16).

Iperpotassiemia in corso di insufficienza renale

I pazienti con ridotta funzione renale conseguente ad una malattia cronica renale sono sempre a rischio di iperpotassiemia. Mano a mano che la malattia renale progredisce e la funzione renale si riduce, la capacità di mantenere un'omeostasi del potassio risulta sempre più compromessa (17, 18).

Quando il filtrato glomerulare si riduce con perdita della popolazione nefronica, l'escrezione del potassio aumenta nei nefroni superstiti. Grazie a questa funzione adattativa, la comparsa di iperpotassiemia è rara con velocità di filtrazione glomerulare maggiori di 15 ml/min, sempre che siano normali la secrezione e l'azione periferica dell'aldosterone. Oltre all'incremento dell'escrezione di potassio sui singoli nefroni funzionanti anche le perdite extrarenali, in particolare la capacità del colon di secernere potassio ed accrescere l'eliminazione fecale, contribuiscono ad impedire bruschi innalzamenti del K sierico in presenza di un sovraccarico alimentare. In pazienti con deviazione del colon questa funzione suppletiva dell'intestino nell'escrezione del potassio si perde, e quindi è più facile che, in pazienti con ileo- e colon-stomie ed insufficienza renale,

compaia iperpotassiemia.

Vi sono però diverse altre condizioni che possono favorire la comparsa di iperpotassiemia in pazienti con insufficienza renale:

Diete ricche di vegetali e succhi di frutta

L'acidosi metabolica che favorisce lo shift del potassio dall'intra all'extra-cellulare

Le trasfusioni di sangue

L'utilizzo degli inibitori della calcineurina in pazienti con trapianto renale

L'acidosi tubulare renale

L'iporeninemia con ipoaldosteronismo

Il danno renale acuto

Il diabete, il deficit di insulina, l'ipertonicità conseguente all'iperglicemia, sono tutti fattori che limitano il trasferimento di potassio nello spazio intra-cellulare.

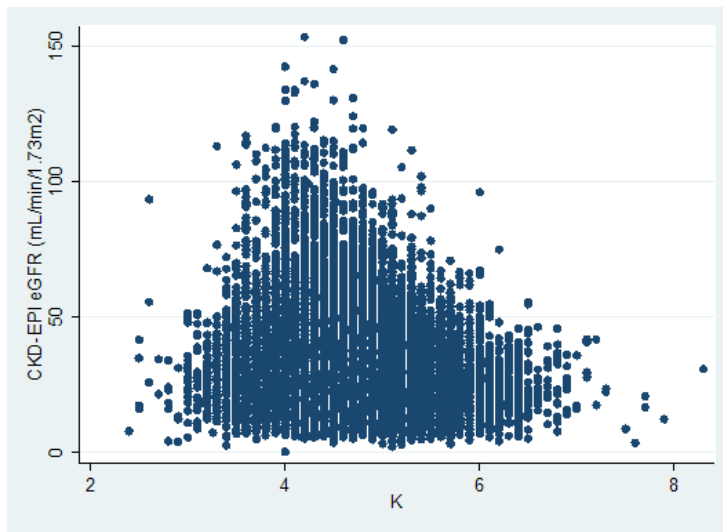
Le malattie cardio-vascolari che richiedono farmaci come i glicosidi cardiaci ed i bloccanti dei recettori mineralcorticoidi.

Vi sono altre patologie, come le vasculopatie periferiche e la malattia coronarica che, attraverso vari processi come lo stress ossidativo, l'infiammazione, l'aterosclerosi, favoriscono la comparsa di iperpotassiemia.

I co-fattori però che, più di frequente, portano a forme severe di iperkalemia in corso di insufficienza renale, sono i farmaci (19,20) in particolare quelli che, in qualche modo inibiscono l'eliminazione renale o l'escrezione extra-renale del potassio (Tabella 2). Tra i farmaci sicuramente un ruolo di primo piano spetta agli inibitori del SRAA, che, come descritto in precedenza, in pazienti con VFG ridotto, comportano il rischio di iperkalemia che può arrivare al 40% dei pazienti trattati (20, 21) rispetto al 2% della popolazione generale (22).

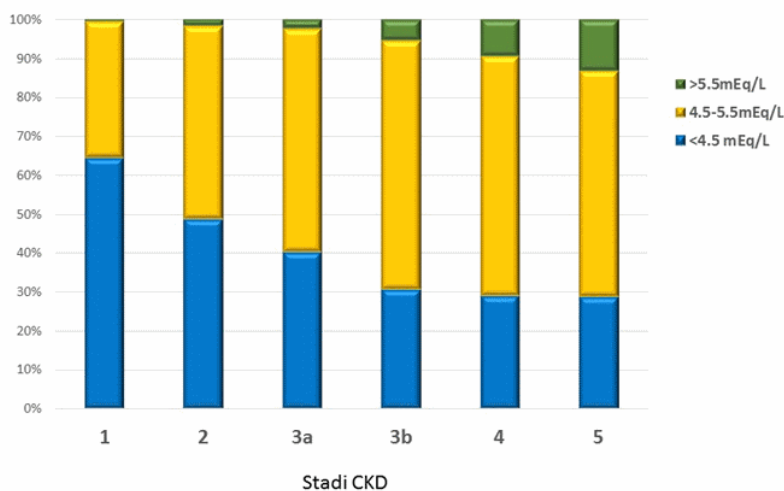
Noi abbiamo voluto valutare la prevalenza di iperkalemia nella popolazione di pazienti con MRC seguiti nell'ambito del progetto PIRP (23, 24). Il progetto PIRP è un programma di "continuous quality improvement" nel trattamento della MRC, promosso dalla Regione Emilia Romagna nel 2004. Il progetto tra le altre cose, consta di un Registro longitudinale di patologia (Registro PIRP) che, al 30 settembre 2017 conteneva le informazioni cliniche, di laboratorio e di terapia relative a 22.800 soggetti con Malattia Renale Cronica, seguiti nel tempo. Il linkage con il flusso dei dati amministrativi della Regione ha permesso una puntuale rilevazione dei dati di ospedalizzazione, delle co-morbidità segnalate sulle schede di dimissione ospedaliera e della mortalità. Dall'analisi della coorte PIRP, l'iperkaliemia al baseline ($K > 5,5$ mEq/L) era presente complessivamente nel 7% circa di tutti i pazienti con almeno una visita registrata (Figura 1) e raggiungeva l'11% nei pazienti in stadio 4 e 5. La prevalenza di valori di kaliemia > 5.5 mEq/L aumenta, come è ovvio, in relazione allo stadio CKD (Figura 2).

Figura 1.



Scatterplot dei valori individuali al baseline (prima visita) del potassio sierico e valori della velocità di filtrazione glomerulare (VFG) valutata con la formula CKD-EPI in 22.800 pazienti, seguiti nell'ambito del progetto PIRP (Prevenzione Insufficienza Renale Progressiva) della Regione Emilia-Romagna.

Figura 2.



Ripartizione individuale dei livelli sierici di potassio in relazione allo stadio CKD

Tra i pazienti con valori di potassio >5.5 al baseline, il 44.8% era in terapia con ACE-I/ARB inibitori, il 3.8% con diuretici anti-aldosteronici ed un ulteriore 3.9% assumeva contestualmente farmaci bloccanti il SRAA e risparmiatori di potassio.

Come contrastare l'iperpotassiemia nel corso di una terapia con farmaci bloccanti il SRA in presenza o meno di insufficienza renale

Le modalità di correzione di una iperkalemia, rischiosa per la stessa vita del paziente, variano a seconda della natura stessa dell'iperkalemia. Diverso è il caso di una iperkalemia legata ad una situazione di acuzie o a quella verificatasi nel corso di una patologia cronica. Pazienti con iperpotassiemia severa a carattere acuto ed anche con alterazioni elettrocardiografiche vengono ospedalizzati ed il trattamento prevede la temporanea stabilizzazione del miocardio, facilitazione del trasferimento intra-cellulare del potassio, eliminazione del potassio con procedure di rimozione come la dialisi. Diverso è il caso di una iperpotassiemia che compare cronicamente e dove, il concomitante utilizzo di farmaci bloccanti il SRAA, esacerba il problema. In questi casi viene consigliata una riduzione dell'apporto dietetico di potassio, riduzione o sospensione dei bloccanti il SRAA, l'utilizzo di diuretici ad attività potassurica, bicarbonato di sodio ed infine l'impiego di

resine, tipo il polistirene sulfonato sodico o calcico (Tabella 3).

Tabella 3

Limitare l'apporto di potassio con la dieta
Correggere l'acidosi metabolica
Rimuovere l'eccesso di potassio: <ul style="list-style-type: none"> ● Diuretici non risparmiatori di potassio ● Polistirene sulfonato ● Dialisi
Ridurre i dosaggi o sospendere i farmaci inibitori del SRA
Nuovi farmaci che riducono il potassio <ul style="list-style-type: none"> ● Patiromer ● Sodio zirconio ciclosilato

Metodi per contrastare l'aumento del potassio sierico in condizioni di cronicità

In casi eccezionali e per elevati livelli di potassio sierico (riacutizzazioni) si può ricorrere al trattamento dialitico.

Le resine a base di polistirene sulfonato sono state introdotte in terapia negli anni 50 e 60 e sono degli scambiatori ionici di potassio. Lo scambio di potassio con queste resine può avvenire o con il sodio o con il calcio.

Lo scambio di sodio con il potassio può però, in alcune situazioni, come in corso di insufficienza renale o cardiaca, portare ad un sovraccarico salino non certo benefico. Inoltre queste tipologie di resine sulfonate possono, nel lungo periodo, determinare delle pericolose necrosi intestinali (25).

Recentemente sono stati introdotti sul mercato due nuovi farmaci estremamente promettenti nel trattamento dell'iperkalemia, il patiromer ed il sodio zirconio ciclosilato.

Il patiromer è un polimero privo di sodio che è stato approvato nel 2015 negli Stati Uniti per il trattamento dell'iperkalemia. Il patiromer, che è uno scambiatore potassio-calcio, ha la sua sede di azione a livello del colon, dove vi è una maggiore concentrazione di K e dove il farmaco è maggiormente ionizzato. Il patiromer non viene assorbito nel tratto gastroenterico e quindi, non arrivando al fegato, non genera interferenza con i sistemi di trasporto interno dei farmaci né con il sistema degli isoenzimi del citocromo P450. Tuttavia il patiromer potrebbe legare molecole e farmaci a livello intestinale riducendone il riassorbimento. Studi in vivo hanno dimostrato che la co-somministrazione del Patiromer con altri farmaci come amlodipina, cinacalcet, clopidogrel, furosemide, litio, metoprololo, trimetoprim, verapamil, e warfarin non influisce significativamente con l'assorbimento ed i livelli sierici di questi farmaci. Per la levotiroxina, la metformina e la ciprofloxacina vi è una lieve riduzione nell'assorbimento che scompare se si rispetta un intervallo di tre ore nell'assunzione dei due farmaci. Per precauzione viene pertanto consigliato di assumere il farmaco a digiuno e lontano dall'assunzione di altri farmaci con un intervallo precauzionale di tre ore (26).

Diversi sono gli effetti del patiromer su due importanti cationi come il magnesio ed il calcio. Il magnesio può in effetti essere chelato, ma i casi di ipomagnesemia nell'uso prolungato di

Patiromer sono molto scarsi e non superano il 5% (27).

Riguardo al calcio, il Patiromer contiene una significativa dose di calcio (1,6 grammi per 8,4 grammi di patiromer) e quindi in pazienti con insufficienza renale, occorre tenerne conto di questo extra apporto di calcio.

L'efficacia e sicurezza del patiromer sono stati valutati in diversi studi in pazienti con insufficienza renale e cardiaca. Lo studio OPAL-HK ha dimostrato una significativa riduzione dei livelli di potassio e di aldosterone in una popolazione di pazienti con avanzata malattia renale cronica con o senza insufficienza cardiaca e che ricevevano farmaci bloccanti il SRAA (28). Lo studio AMETHYST-DN (29) ha dimostrato l'efficacia del Patiromer in pazienti con nefropatia diabetica trattati con ACE-I o ARB ed alcuni anche con spironolattone. Anche nei pazienti in emodialisi il Patiromer ha mostrato efficacia nel ridurre i livelli di potassio ed anche i livelli di fosforo (30).

Il Sodio zirconio ciclosilicato (ZS-9) è una resina, che basa la sua azione su dei micropori di ben definite dimensioni collocati nella struttura cristallina del silicato di zirconio. Nel lume intestinale il potassio resta intrappolato nei micropori e scambiato con altri protoni e con il sodio. La capacità di legare il potassio dello ZS-9 è 9 volte superiore a quella delle resine organiche polimeriche (31). Numerosi studi clinici ne hanno dimostrato l'efficacia sia in pazienti con insufficienza renale (32) che in pazienti con insufficienza cardiaca, diabete in terapia con ACE-I e ARB (33). Gli effetti collaterali più comuni di questa resina sono la nausea, il vomito, la diarrea e le infezioni renali che, nel loro insieme, sopraggiungono in circa il 5% dei pazienti trattati. Un dato estremamente interessante del farmaco è la capacità di indurre aumenti della bicarbonatemia e questo potrebbe costituire un *plus* nei pazienti con insufficienza renale che spesso manifestano, nelle fasi avanzate, un'acidosi metabolica. Viceversa potrebbe risultare svantaggioso il trasferimento al paziente di ioni sodio nei casi in cui non si vorrebbe indurre un sovraccarico salino.

Conclusioni

L'iperkalemia è sicuramente un fattore limitante nell'utilizzo di terapie di provata efficacia che inducono un blocco del SRAA come gli ACE-I, gli ARB e gli inibitori della renina. In molti pazienti con patologie cardiovascolari e diabete, la concomitanza di insufficienza renale accresce il rischio di iperkalemia rendendo più difficile l'utilizzo dei bloccanti il SRAA. L'arrivo sul mercato di nuovi farmaci come il Patiromer e lo ZS9 ad azione anti-iperkaliemica, aprono nuove prospettive nei riguardi del trattamento dell'insufficienza cardiaca, diabete ed insufficienza renale. Inoltre sarà possibile riprendere in considerazione le terapie di combinazione (come quella tra ACE-I e sartani) che configurano il cosiddetto doppio blocco e che potrebbero dare un beneficio aggiuntivo in patologie ad alto rischio dal punto di vista vascolare, dove, invece, sono state ridimensionate per la comparsa di severi effetti collaterali tra cui l'iperkalemia (5).

BIBLIOGRAFIA

1. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43: 1–290
2. Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49: 12–26
3. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet.* 2015;385:2047–2056
4. Maddirala S, Khan A, Vincent A et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on serum potassium levels and renal function in ambulatory outpatients: risk factors analysis. *Am J Med Sci.* 2008; 336:330–335.
5. Teo K, Yusuf S, Sleight P, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J.* 2004;148:52–61.
6. Yildirim T, Arici M, Piskinpasa S et al. Major barriers against renin-angiotensin-aldosterone system blocker use in chronic kidney disease stages 3–5 in clinical practice: a safety concern? *Ren Fail.* 2012;34:1095–1099
7. Shirazian S, Grant CD, Mujeeb S et al. Underprescription of renin-angiotensin system blockers in moderate to severe chronic kidney disease. *Am J Med Sci.* 2015;349: 510–515
8. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012 suppl:1–138
9. Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ, Wilcox CS. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: a statement for healthcare professionals from the Council on the Kidney, Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. *Circulation.* 2001;104:1985–1991
10. Gumz ML, Rabinowitz L, Wingo C. An integrated view of potassium homeostasis. *N Engl J Med.* 2015;373:60–72
11. Palmer BF. Regulation of potassium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10: 1050–60
12. Del Castillo JR, Rajendran VM, Binder HJ. Apical membrane localization of ouabain-sensitive K(+)-activated ATPase activities in rat distal colon. *Am J Physiol.* 1991 Dec;261(6 Pt 1):G1005–11.
13. Preston RA, Afshartous D, Rodco R, Alonso AB, Garg D. Evidence for a gastrointestinal-renal kaliuretic signaling axis in humans. *Kidney Int.* 2015;88: 1383–91
14. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2013 Jan 28;346: f360
15. Luo J, Brunelli SM, Jensen DE, Yang A. Association between serum potassium and outcomes in patients with reduced kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:90–100.
16. McMahon GM, Mendu ML, Gibbons FK, Christopher KB. Association between hyperkalemia at critical care initiation and mortality. *Intensive Care Med.* 2012;38:1834–1842
17. Palmer BF, Clegg DJ. Hyperkalemia across the Continuum of Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 Jan 6;13:155–157
18. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Moen MF, Seliger SL, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med.* 2009;169(12):1156–62
19. Noize P, Bagheri H, Durrieu G, et al. Life-threatening drug-associated hyperkalemia: a retrospective study from laboratory signals. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20:747–753
20. Chang AR, Sang Y, Leddy J, Yahya T, Kirchner HL, Inker LA, Matsushita K, Ballew SH, Coresh J, Grams ME. Antihypertensive Medications and the Prevalence of hyperkalemia in a Large Health System. *Hypertension.* 2016; 67: 1181–8
21. Espinel E, Joven J, Gil I, Sune P, Renedo B, Fort J, Seron D. Risk of hyperkalemia in patients with moderate chronic kidney disease initiating angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers: a randomized study. *BMC Res Notes.* 2013; 6: 306
22. Weir MR, Rolfe M. Potassium homeostasis and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 531–548)
23. Santoro A. Il progetto PIRP: prevenzione della Insufficienza Renale Progressiva. *Bollettino Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della provincia di Bologna.* 2006;10:8–15
24. Rucci P, Mandreoli M, Gibertoni D, Zuccalà A, Fantini MP, Lenzi J, Santoro A; Prevention of Renal Insufficiency Progression (PIRP) Project. A clinical stratification tool for chronic kidney disease progression rate based on classification tree analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29: 603–10
25. Capitanini A, Bozzoli L, Rollo S, Pirolo B, Giannese D, Zullo C, Cupisti A. [The presence of crystals of sodium polystyrene sulfonate in the colonic wall: innocent bystander or pathogenic factor?]. *G Ital Nefrol.* 2016;33(2)
26. Lesko LJ, Offman E, Brew CT, et al. Evaluation of the Potential for Drug Interactions with Patiromer in

- Healthy Volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017;22: 434-446
27. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. OPAL-HK Investigators. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med.* 2015 Jan 15;372: 211-21
28. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, Zawadzki R, Berman L, Bushinsky DA; AMETHYST-DN Investigators. Effect of Patiromer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015; 314:151-61
29. Pitt B, Bushinsky DA, Kitzman DW, Ruschitzka F, Metra M, Filippatos G, Rossignol P, Du Mond C, Garza D, Berman L, Lainscak M; Patiromer-204 Investigators. Evaluation of an individualized dose titration regimen of patiromer to prevent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease. *ESC Heart Fail.* 2018 Jan 25. doi: 10.1002/ehf2.12265
30. Bushinsky DA, Rossignol P, Spiegel DM, Benton WW, Yuan J, Block GA, Wilcox CS, Agarwal R. Patiromer Decreases Serum Potassium and Phosphate Levels in Patients on Hemodialysis. *Am J Nephrol.* 2016; 44: 404-410
31. Yang A, Leon A, Nuttall M, Low J, Rasmussen H. In vitro ion exchange capacity and selectivity of ZS-9, a novel, selective cation trap for the treatment of hyperkalemia. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21:247-247
32. Ash SR, et al. Safety and efficacy of ZS-9, a novel selective cation trap, for treatment of hyperkalemia in CKD patients. *American Society of Nephrology* 2013 conference, Late-Breaking Abstract
33. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, El-Shahawy MA, Roger SD, Block G, Qunibi W, Pergola P, Singh B. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med.* 2015;372:222-31