

## Metodiche dialitiche in terapia intensiva: terapie tipiche, modalità somministrative, farmacocinetica e farmacodinamica

### Articoli Originali

#### Ugo Gerini

S. C. Nefrologia e Dialisi Ospedale di Cattinara & Ospedale Maggiore Trieste; ASUGI Trieste, Via Giovanni Sai, Trieste

#### Corrispondenza a:

Ugo Gerini  
S. C. Nefrologia e Dialisi Ospedale di Cattinara & Ospedale Maggiore Trieste;  
ASUGI Trieste, Via Giovanni Sai, Trieste  
E-mail: ugo.gerini@asugi.sanita.fvg.it



L'IRA complica circa 1/3 dei pazienti ricoverati in ICU e circa il 5% di questa popolazione necessita di RRT. Le metodiche sostitutive della funzione renale vengono usate, oltre che per correggere il sovraccarico idrico e le alterazioni metaboliche, anche nei casi di intossicazione e/o sovradosaggio di tossine e farmaci. Le RRT poi trovano applicazione anche per garantire l'adsorbimento delle citochine nelle tempeste da mediatori della flogosi sepsi-correlate.

Il paziente in ICU è generalmente comorbido, sedato, intubato e ventilato meccanicamente, la diuresi è monitorata costantemente, sovente è in overload di fluidi per discrasia secondaria allo stato di ipercatabolismo. Inoltre è portatore di uno o più cateteri venosi centrali per infusioni di liquidi, nutrienti, farmaci inotropi, vasocostrittori ed antimicrobici ad ampio spettro. Si può dire che l'insufficienza multiorgano del paziente in ICU sia evento frequente e questo sia ancora più evidente nei casi complicati da sepsi: il rene è certamente uno degli organi più coinvolti in corso di MOF e statisticamente viene messo sullo stesso livello del sistema cardiocircolatorio.

La gravità e l'estensione della polipatologia del paziente in ICU determina alta e continua variabilità funzionale e metabolica di organi ed apparati. La necessità di istituire una politerapia, soprattutto in copresenza di supporti esterni (ECMO, CRRT, decapneizzatori), comporta il rischio di alterazioni frequenti dei parametri di farmacocinetica e farmacodinamica per le continue modificazioni delle vie metaboliche ed enzimatiche (deficit della clearance epatica e renale). Sussistono poi anche alterazioni del legame farmaco-proteico (paziente ipercatabolico, discrasico, con terzo spazio): tutto ciò rende difficile, quando si prescrive la terapia, la rigida applicazione delle regole generali di farmacocinetica e farmacodinamica. Conseguenzialmente si eleva il rischio di sovradosaggio, o al contrario, di dosaggio inappropriato per difetto, dei farmaci somministrati.

La tipologia di RRT in Terapia Intensiva varia a seconda della stabilità emodinamica del paziente e degli obiettivi terapeutici che ci prefiggiamo di ottenere. Alle metodiche intermittenti vengono preferite le CRRT proprio per le caratteristiche dei malati che fin qui abbiamo descritto. Queste ultime, sulla base degli aspetti coagulativi del paziente, possono a loro volta essere condotte con eparina o citrato.

Come noto i principali parametri farmacocinetici sono inquadrati nell'acronimo ADME (Assorbimento, Distribuzione, Metabolismo ed Eliminazione).

L'Assorbimento dipende dalla via di somministrazione (os, im, ev), il Volume di distribuzione, ovvero il rapporto fra dose e concentrazione, è a sua volta legato al peso e all'altezza del paziente, il metabolismo infine dall'efficienza espressa dalle vie di degradazione (epatiche e/o renale). Quando si associa una CRRT la clearance totale (Kct) di un farmaco deve tenere conto della somma delle clearance complessive (epatica, renale e CRRT). La clearance extracorporea di un farmaco è considerata significativa se è almeno il 25-30% della Kct e, in tal caso, il farmaco

necessiterà di adeguamento posologico.

Spesso non sono disponibili dati sulla clearance renale ed epatica in corso di AKI in trattamento renale sostitutivo extracorporeo continuo.

La clearance sarà affidata in questo caso alla sola CRRT ed è importante, nel caso, tenere conto che se il legame proteico del farmaco è superiore all'80% difficilmente questo sarà rimosso dalla dialisi. Quanto più ampio sarà poi il volume di distribuzione ( $>0.7$  l/kg), tanto maggiore sarà il legame del farmaco ai tessuti e ciò lo renderà altrettanto poco dializzabile. Molto dipenderà poi, in ordine alla clearance extracorporea, dalla potenza che daremo al trattamento potendo questa variare da 10-50 ml/minuto a seconda della metodica prescelta.

La prima dose di «carico» è strettamente legata al volume di distribuzione e come tale non richiede aggiustamento posologico anche in pazienti con insufficienza renale sottoposti a CRRT. Le dosi successive che andranno somministrate in corso di CRRT devono tenere invece conto del livello plasmatico del farmaco che dovrà essere dosato di volta in volta per adeguare al meglio la dose efficace. Questa potrà essere ottenuta sulla base della differenza tra la concentrazione desiderata e la concentrazione riscontrata al prelievo di controllo.

I farmaci più usati in ICU sono quelli ad azione cardiovascolare (es. dobutamina, noradrenalina), sedativi ipnotici (es. midazolam), anestetici (es. propofol), oppioidi (es. remifentanil), miorilassanti (es. curari), steroidi, antibiotici ad ampio spettro, diuretici e fluidi.

La noradrenalina, a prescindere dalla concomitante CRRT, viene inizialmente somministrata al dosaggio di 0.1-0.2  $\mu$ /kg e successivamente adeguata sulla base della risposta clinica. Il midazolam, che ha metabolismo prevalentemente epatico e scarso impatto sull'emodinamica del paziente, non richiede particolari aggiustamenti in corso di terapia renale extracorporea. Il Midazolam richiede una dose iniziale di 0.02-0.1  $\mu$ /kg/h adeguandola anche in questo caso sulla base della risposta clinica.

Come i precedenti si comportano anche il Propofol (dose iniziale 0.3-3 mg/kg/h), il Remifentanil (0.5-15  $\mu$ /kg/h) ed i curarici.

Discorso a parte per i farmaci che non hanno metabolismo renale ed epatico come ad esempio il miorilassante curarico Cisatracurio che viene somministrato in infusione continua al dosaggio di 0.06-0.18 mg/kg/h venendo eliminato nell'ambito del reuptake della placca neuromotoria. Il Rocuronio ha invece metabolismo di eliminazione renale, viene somministrato in boli, ma un eventuale sovradosaggio viene bilanciato dall'impiego dell'antagonista Sugammadex.

Certamente la terapia antibiotica è quella più studiata per quanto concerne gli aspetti di farmacocinetica e farmacodinamica in ICU.

Gli antibiotici possiamo dividerli sulla base del meccanismo d'azione (tempo dipendente o concentrazione dipendente) e sulla solubilità (idro o liposolubili).

Gli antibiotici che presentano attività battericida dipendente dal tempo hanno necessità di mantenere il livello di concentrazione costantemente superiore a quello richiesto dalla MIC e questo effetto si ottiene soprattutto mantenendo l'antibiotico in infusione continua. Gli antibiotici che, al contrario, presentano attività battericida dipendente dalla concentrazione nel sito di infezione è essenziale raggiungano elevate concentrazioni ( $> 10$  volte la MIC): questo effetto si ottiene somministrando il farmaco in soluzione unica essendo però sicuri che le determinanti di efficacia ( $C_{max}/MIC$  e  $AUC/MIC$ ) siano rispettate anche a costo di variare (allungando o accorciando) l'intervallo fra una somministrazione e l'altra.

Alla classe d'azione tempo dipendente appartengono per esempio gli antibiotici Azitromicina, Piperacillina/Tazobactam, Cefalosporine, Carbapenemi, Teicoplanina, Vancomicina, Linezolid, Tripetoprim/Sulfametossazolo. Alla classe concentrazione dipendente appartengono Amikacina, Gentamicina, Chinolonici, Colistina, Metronidazolo, Rifampicina, Daptomicina.

In corso di trattamento CRRT bisogna fare attenzione all'altro aspetto citato ovvero all'idro o liposolubilità dell'antibiotico usato. Quanto più idrosolubili sono, tanto più basso è il volume di distribuzione e, di conseguenza, gli antibiotici rischiano di essere rimossi facilmente dalle

membrane ad elevata permeabilità. Quanto più sono invece legati ai lipidi, tanto maggiore è il loro volume di distribuzione con minor rischio di rimozione in corso di trattamento renale extracorporeo continuo.

Per fortuna sono a disposizione numerose tabelle che ci aiutano ad evitare complicati calcoli permettendoci, ogni qualvolta dobbiamo decidere la dose da somministrare, di tenere conto degli adeguamenti posologici da introdurre quando si utilizzano in concomitanza sul paziente anche metodiche dialitiche.

Nell'ambito delle CRRT utilizzate in ICU si sono ormai ritagliate un ruolo molto importante quelle in cui viene associata la metodica con adsorbimento (Cytosorb®, CPFA®).

La cartuccia Cytosorb®, inserita nel circuito CRRT, viene utilizzata per contrastare lo shock settico irreversibile da germi gram + e gram -, ovvero quello non responsivo alle espansioni di volume ed alla vasocostrizione indotta da amine per vasoplegia sostenuta da tempesta citochinica.

Nella nostra esperienza questa metodica si è rivelata efficace, nel quadriennio 2015-2019, nel trattamento di 61 pazienti complicati da shock settico refrattario. Il 60% di questa casistica risultava vivo ad un mese dalla dimissione dall'ICU.

La cartuccia Cytosorb® si dimostra efficace nella rimozione di Vancomicina, Disgossina, Amlodipina, Verapamil, Diazepam, Quetapina, Ticagrelor, Rivaroxaban e Dabigatran. Non rimuove invece i carbapenemi e la piperacillina/tazobactam.

Precedentemente alla terapia con Cytosorb®, il nostro centro ha eseguito, dal 2011 al 2018, 261 trattamenti in ICU con CPFA® (Coupled Plasmafiltration Adsorption) su 87 pazienti con shock settico refrattario sostenuto da germi Gram+ e Gram -.

La sopravvivenza è risultata essere del 50% ad un mese dalla dimissione dalla Terapia Intensiva. Rispetto alla CPFA®, il trattamento con la cartuccia Cytosorb® ha il vantaggio di poter essere effettuato su sangue intero per la durata di 24 ore contro le 10 ore della CPFA®. Quest'ultima agisce invece sul plasma e richiede la presenza anche di un plasmafiltro posto in genere prima del filtro dialitico ad elevata permeabilità.

L'emoperfusione con filtro a base di Polymyxin B (Toraymyxin®) si è rivelata efficace nello shock settico sostenuto da germi gram negativi (soprattutto nei casi post-chirurgici).

Possiamo concludere che il paziente ricoverato in Terapia Intensiva che necessita di CRRT presenta alterazioni della farmacocinetica e della farmacodinamica legate alla gravità della condizione clinica che ne può alterare i parametri.

La somministrazione dei farmaci, in questo contesto, avviene principalmente per via endovenosa e, dopo la dose di carico, è consigliato proseguire la terapia tenendo conto dei livelli plasmatici raggiunti dal farmaco e ottimizzando i dosaggi orientandoci soprattutto con le tabelle disponibili in letteratura.

Nell'ambito delle terapie dialitiche continue in ICU vanno annoverate anche quelle per il trattamento dello shock settico irreversibile divenute ormai imprescindibili. Sempre più questo tipo di trattamento si dimostra efficace nella riduzione dei dosaggi di amine in infusione per il miglioramento dell'emodinamica consecutivo alla riduzione della tempesta citochinica.