

La malattia renale cronica e iperkaliemia: nuovi e vecchi farmaci di Lucia Del Vecchio

Il potassio è un minerale indispensabile per il buon funzionamento delle cellule, dei muscoli e del cuore. Partecipa alla trasmissione degli impulsi nervosi, alla contrazione muscolare e al mantenimento del ritmo cardiaco. Nei soggetti sani, i reni eliminano con facilità l'eccesso di potassio attraverso le urine, mantenendo i valori nel sangue entro limiti molto stretti. Quando la funzione renale si riduce, come avviene nella malattia renale cronica (CKD), l'organismo non riesce più a smaltire il potassio in modo efficace e i livelli possono aumentare. Si parla di iperkaliemia quando la concentrazione di potassio nel sangue supera i 5,0 mmol/L.

Quando i livelli si innalzano molto, l'iperkaliemia può diventare pericolosa perché altera il ritmo cardiaco e, nei casi gravi, può causare aritmie severe fino all'arresto cardiaco. È una complicanza frequente: si stima che un paziente su cinque con CKD moderata o avanzata presenti episodi di iperkaliemia nel corso dell'anno.

L'aumento del potassio non sempre dà sintomi; per questo motivo è importante che i pazienti con CKD eseguano regolarmente controlli del sangue per individuare precocemente eventuali alterazioni.

Perché si verifica l'iperkaliemia

Nei pazienti con CKD l'iperkaliemia non è dovuta solo alla ridotta capacità di eliminazione renale, ma anche a farmaci che, pur essendo fondamentali per la protezione di cuore e reni, influenzano la regolazione del potassio.

Tra questi rientrano soprattutto i medicinali che agiscono sul sistema renina–angiotensina–aldosterone (RAAS), un complesso meccanismo ormonale che controlla la pressione arteriosa, l'equilibrio dei liquidi e la concentrazione di potassio.

Quando si inibisce questo sistema – come accade con gli ACE-inibitori, i sartani o gli antagonisti del recettore mineralcorticoide – si ottengono benefici nefroprotettivi e cardiovascolari, ma si riduce la capacità dell'organismo di eliminare il potassio.

L'obiettivo della cura non è quindi sospendere questi farmaci, ma gestirne con attenzione gli effetti collaterali, bilanciando benefici e rischi attraverso un monitoraggio periodico, la correzione di fattori concomitanti, una dieta appropriata e, quando serve, l'uso di nuove strategie terapeutiche.

Gli inibitori del sistema renina angiotensina aldosterone

Gli ACE-inibitori e i sartani (ARB), entrambi inibitori del sistema renina angiotensina aldosterone, rappresentano la base del trattamento della CKD e dello scompenso cardiaco. Agiscono bloccando l'attività del sistema renina–angiotensina, riducendo la pressione arteriosa, la proteinuria e la progressione del danno renale, oltre a migliorare la sopravvivenza nei pazienti con patologie cardiovascolari.

Tuttavia, nella pratica clinica l'insorgenza di iperkaliemia porta spesso a una sottoutilizzazione di questi farmaci. Grandi studi osservazionali indicano che solo un quarto dei pazienti con CKD riceve la dose massimale raccomandata. Dopo un episodio di iperkaliemia moderata o severa, circa la metà dei pazienti subisce una riduzione di dosaggio o la sospensione definitiva del farmaco.

Questo ha conseguenze importanti: la sospensione o la riduzione del trattamento si associa a un aumento del rischio di eventi cardiovascolari, di progressione della malattia renale e di mortalità.

A questo riguardo, le Linee Guida KDIGO 2024 invitano a non interrompere automaticamente ACE-inibitori o sartani di fronte a un episodio di iperkaliemia lieve o moderata, ma a valutare le cause correggibili, come dieta ricca di potassio, disidratazione o uso di farmaci concomitanti, e ad adottare strategie che consentano di proseguire il trattamento in sicurezza.

Antagonisti del recettore mineralcorticoide (MRA)

Gli antagonisti del recettore mineralcorticoide (MRA) sono farmaci che bloccano l'azione dell'aldosterone, un ormone che favorisce la ritenzione di sodio e l'eliminazione di potassio. I MRA "classici", come spironolattone ed eplerenone, sono efficaci nel ridurre la pressione arteriosa e rappresentano un pilastro della terapia dello scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione. Tuttavia, il loro impiego nei pazienti con CKD è spesso limitato dal rischio elevato di iperkaliemia e da altri effetti collaterali ormonali, come ginecomastia e disturbi mestruali.

Per superare questi limiti è stata sviluppata una nuova generazione di MRA non steroidei, più selettivi e con un profilo di sicurezza migliore. Il principale rappresentante è finerenone, un farmaco approvato anche in Italia per i pazienti con diabete di tipo 2 e CKD.

Finerenone: un antagonista più selettivo

Finerenone agisce in modo diverso dai MRA tradizionali: è un antagonista passivo e voluminoso del recettore mineralcorticoide, privo di metaboliti attivi e con una distribuzione equilibrata tra cuore e rene. In pratica, blocca l'effetto dell'aldosterone, cioè la sua capacità di attivare processi infiammatori e fibrotici, senza interferire con altri ormoni.

Negli studi clinici di fase III FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD, condotti su oltre 13.000 pazienti con diabete e CKD o alto rischio cardiovascolare, finerenone, in aggiunta a un inibitore del RAS, ha ridotto in modo significativo il rischio di progressione della malattia renale e di eventi cardiovascolari rispetto al placebo, con un aumento modesto e gestibile dei livelli di potassio.

Un'analisi congiunta dei due studi, il FIDELITY, ha confermato la costanza dei benefici renali e cardiaci e la buona tollerabilità del farmaco, a condizione di un monitoraggio regolare della potassiemia e di una selezione adeguata dei pazienti, con potassio normale e funzione renale stabile all'avvio del trattamento.

Inibitori della sintesi dell'aldosterone

Un ulteriore passo avanti nella modulazione del RAAS è rappresentato dagli inibitori della sintesi dell'aldosterone, farmaci ancora in buona parte in fase sperimentale, che bloccano l'enzima aldosterone sintetasi, impedendo la produzione dell'ormone alla fonte.

A differenza del finerenone, che agisce bloccando il recettore dell'aldosterone nelle cellule di cuore, rene e vasi, gli inibitori della sintesi dell'aldosterone agiscono più a monte, impedendo la formazione stessa dell'ormone. Questo si traduce in una riduzione più completa dell'attività dell'aldosterone, con un effetto antiproteinurico e antipertensivo più marcato. Al contrario questa strategia non riesce a bloccare, a differenza del finerenone, i recettori in stato d'iperattivazione in presenza di diabete, insulino-resistenza e obesità. Questa maggiore potenza è accompagnata da un rischio teorico più elevato di iperkaliemia, poiché la mancanza quasi totale di aldosterone limita fortemente la capacità dei reni di eliminare il potassio.

Tra le molecole in studio figura vicadrostat (BI 690517), valutata in uno studio di fase 2 pubblicato su The Lancet nel 2024. I risultati hanno mostrato una riduzione significativa dell'albuminuria e una buona tollerabilità complessiva, e come atteso, anche un'incidenza maggiore di iperkaliemia rispetto al placebo.

Questi dati indicano che gli inibitori della sintesi dell'aldosterone potrebbero diventare una promettente opzione terapeutica, ma solo con un attento monitoraggio del potassio e una selezione accurata dei pazienti, analogamente ai MRA tradizionali e al finerenone.

SGLT2 inibitori: i nuovi alleati del rene

Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i), come dapagliflozin ed empagliflozin, nati come antidiabetici orali, hanno dimostrato benefici che vanno ben oltre il controllo della glicemia.

Studi clinici di grande portata, tra cui DAPA-CKD ed EMPA-KIDNEY, hanno dimostrato che gli SGLT2i rallentano la progressione della CKD anche nei pazienti non diabetici, riducendo anche il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e di eventi cardiovascolari maggiori.

Un aspetto interessante è il loro effetto favorevole sull'equilibrio del potassio. Gli SGLT2i riducono il rischio di iperkaliemia probabilmente grazie a una maggiore escrezione urinaria di sodio e potassio, a un miglior controllo emodinamico e a una riduzione dell'aldosterone circolante.

In combinazione con RAASi o finerenone, gli SGLT2i potenziano la protezione cardiorenale e aiutano a mantenere il potassio a livelli più stabili, rendendo questa associazione particolarmente utile nei pazienti con CKD a rischio di iperkaliemia.

Strategie non farmacologiche e nuovi chelanti del potassio

Nei pazienti con CKD, la gestione dell'iperkaliemia comincia sempre da misure non farmacologiche. Una dieta controllata, con riduzione degli alimenti ricchi di potassio come banane, agrumi, pomodori, legumi e frutta secca, è fondamentale. La bollitura con cambio d'acqua delle verdure può ridurne il contenuto. È inoltre importante evitare integratori o sostituti del sale contenenti potassio e limitare farmaci che ne aumentano i livelli, come i FANS o alcuni diuretici risparmiatori di potassio.

Tuttavia, la sola dieta spesso non basta. Negli ultimi anni sono stati introdotti nuovi chelanti del potassio, che ne riducono l'assorbimento intestinale permettendo di continuare i farmaci cardioprotettivi in sicurezza.

Il patiomer è un polimero non assorbibile che lega il potassio nel tratto gastrointestinale, in particolare nel colon, attraverso uno scambio di ioni calcio con potassio. In questo modo riduce l'assorbimento del minerale e ne favorisce l'eliminazione fecale.

Ha dimostrato di ridurre in modo sicuro e duraturo i livelli di potassio in pazienti con CKD, ipertensione resistente o insufficienza cardiaca. Gli studi clinici OPAL-HK, AMBER e PEARL-HF hanno dimostrato che patiomer permette di mantenere o reintrodurre ACE-inibitori, sartani e spironolattone, migliorando il controllo pressorio e riducendo il rischio di nuovi episodi di iperkaliemia.

Gli effetti collaterali più comuni sono disturbi gastrointestinali lievi, come stipsi o gonfiore, e riduzione del magnesio, che richiede talvolta un'integrazione o un controllo più frequente.

Il sodio zirconio ciclosilicato (SZC) è un composto cristallino che scambia ioni sodio e idrogeno con potassio nel lume intestinale, agendo più rapidamente rispetto al patiomer. SZC è in grado di correggere l'iperkaliemia in poche ore e di mantenerla sotto controllo nel tempo, con buona tollerabilità. Tuttavia, poiché contiene sodio, va usato con cautela nei pazienti con ipertensione o scompenso cardiaco.

Entrambi i farmaci sono oggi disponibili anche in Italia e rappresentano una svolta terapeutica: consentono di proseguire le cure più efficaci per cuore e reni, riducendo al minimo il rischio di sospendere le terapie a causa dell'iperkaliemia.

Le raccomandazioni delle Linee Guida KDIGO 2024

Le KDIGO 2024 dedicano grande attenzione alla gestione dell'iperkaliemia nella CKD, proponendo un approccio più equilibrato e proattivo.

L'idea di fondo è che l'iperkaliemia non deve più essere vista come un ostacolo, ma come una condizione da gestire attivamente, per non privare il paziente dei benefici delle terapie più efficaci e validate.

Oggi il focus non è più sull'interruzione dei farmaci protettivi, ma sulla loro continuità attraverso il monitoraggio, la correzione dei fattori predisponenti e l'utilizzo di nuovi trattamenti in grado di mantenere stabile il potassio.