

Medicina Italia

Internal and Emergency Medicine

L'emergenza e l'urgenza ipertensiva

E. AGABITI ROSEI, M.L. MUIESAN, M. SALVETTI

Clinica Medica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Brescia, Brescia

Introduzione

Le *emergenze ipertensive* corrispondono a quelle condizioni in cui un aumento inappropriato della pressione arteriosa si associa alla rapida comparsa di un danno d'organo acuto (scompenso acuto di cuore con edema polmonare acuto, infarto acuto del miocardio o angina instabile, encefalopatia ipertensiva, ictus ischemico, emorragia cerebrale intracranica o subaracnoidea, eclampsia, papilledema, epistassi arteriosa, aneurisma dissecante dell'aorta, ipertensione perioperatoria) [1, 2]. Le emergenze ipertensive sono eventi clinici in cui il paziente si trova in pericolo di vita ed è necessaria e indispensabile una rapida riduzione dei valori pressori (minuti o al massimo ore), con la somministrazione di farmaci specifici per via endovenosa e con un monitoraggio assai stretto delle modificazioni della pressione arteriosa. Il paziente deve essere ricoverato in un'unità di terapia intensiva e l'obiettivo del trattamento è quello di evitare un peggioramento della fase acuta e lo sviluppo di ulteriori e irreversibili complicanze a lungo termine [1].

Non è stato stabilito in realtà un preciso valore di pressione arteriosa "soglia" su cui basare la diagnosi di emergenza ipertensiva. Nella maggior parte dei casi i valori di pressione arteriosa diastolica superano 120–130 mmHg, anche se, in presenza di valori pressori più bassi, un aumento acuto si può associare a danno d'organo clinicamente evidente.

Le *urgenze ipertensive* sono caratterizzate da un grave aumento dei valori pressori (>180/120 mmHg) senza evidenza di danno d'organo acuto. Nelle urgenze ipertensive i valori pressori devono essere ridotti con la somministrazione di farmaci per via orale, senza necessità di ricovero ospedaliero, ma di un *follow-up* ambulatoriale in tempi brevi [1].

Infine è possibile riconoscere una condizione in cui il paziente che ha già una diagnosi di ipertensione arteriosa, presenta elevati valori pressori durante trattamento antiipertensivo in assenza di danno d'organo acuto (*ipertensione grave non controllata*); questi pazienti ipertesi richiedono una modificazione appropriata e tempestiva della terapia a lungo termine, per garantire un controllo adeguato dei valori pressori, ma non si trovano in immediato pericolo di vita.

Esistono infine le *pseudo urgenze ipertensive*, caratterizzate da un eccessivo aumento transitorio dei valori pressori in risposta o in concomitanza con situazioni quali l'ansia, l'epistassi venosa, gli attacchi di panico con iperstimolazione adrenergica, la sindrome da sospensione di bevande alcoliche.

Valutazione clinica

Un *triage* adeguato è fondamentale per il corretto trattamento di un'emergenza o urgenza ipertensiva. Nell'approccio diagnostico al paziente con un'emergenza ipertensiva è utile raccogliere, il più bre-

vemente possibile, alcune notizie anamnestiche riguardo alla durata e alla gravità dell'ipertensione arteriosa preesistente, alla presenza di complicanze d'organo e/o di malattie concomitanti e al tipo, al dosaggio e al numero di somministrazioni della terapia antiipertensiva.

La misurazione della pressione arteriosa sistolica e diastolica deve essere ripetuta numerose volte, rispettando i criteri metodologici generali (adeguata dimensione del manicotto di gomma del bracciale dello sfigmomanometro, relativo posizionamento all'altezza del cuore, posizione del paziente in clino e ortostatismo e in posizione seduta, almeno due misurazioni di cui si considera la media dei valori ottenuti per la valutazione clinica). È noto che valori pressori elevati alla prima misurazione tendono a ridursi spontaneamente già alla seconda determinazione, non solo in relazione alla riduzione della reazione d'allarme, ma anche per un fenomeno di regressione verso la media. La misurazione deve essere eseguita sempre su entrambe le braccia e, nel caso di riscontro di un'ampia differenza tra un arto e il controlaterale, è sempre bene ripetere la misurazione e se la differenza è confermata, è giusto avanzare l'ipotesi diagnostica di dissezione aortica. Nel sospetto di coartazione o dissezione aortica è utile misurare la pressione arteriosa agli arti inferiori con un cosciale.

Se i valori pressori si mantengono costantemente elevati, è importante valutare accuratamente i sintomi associati al rialzo pressorio. I sintomi più frequenti nelle emergenze ipertensive sono il dolore toracico (nel 27% dei casi), la dispnea (nel 22%) e le alterazioni neurologiche (nel 21%); nelle emergenze ipertensive tali sintomi sono la manifestazione del danno acuto d'organo ovvero la sindrome coronarica acuta o la dissezione aortica, l'edema polmonare acuto o lo scompenso cardiaco, la lesione ischemica o emorragica cerebrale o l'encefalopatia ipertensiva, rispettivamente [2].

Nel corso dell'esame obiettivo è necessario osservare con particolare attenzione i caratteri del polso arterioso (compresa la simmetria dei polsi) e segni obiettivi di danno d'organo acuto a carico del cuore, del sistema nervoso centrale, dei vasi di calibro maggiore (aorta, carotidi e arterie renali) e del fondo dell'occhio. L'esame del fondo dell'occhio può evidenziare la presenza di emorragia retinica o di edema della papilla e tale reperto è sufficiente per porre diagnosi di ipertensione accelerata o maligna.

L'esame obiettivo dell'apparato cardiovascolare dovrebbe valutare l'eventuale presenza di segni di scompenso cardiaco (ipertensione venosa giugulare, rantoli crepitanti, 3° tono o ritmo di galoppo), mentre l'esame neurologico deve analizzare lo stato di coscienza, la presenza di segni meningei, il campo visivo e segni focali (forza e sensibilità agli arti).

Inoltre, l'esame obiettivo può fornire elementi di sospetto di un'ipertensione secondaria; un'attenta palpazione dell'addome può escludere un aumento delle dimensioni renali per la presenza di rene policistico oppure all'ascoltazione la presenza di un soffio paraombelicale può indicare una stenosi dell'arteria renale. Tra le analisi ematochimiche sono certamente utili anche un esame emocromocitometrico con striscio periferico (nell'ambito di una valutazione clinica generale e per escludere la presenza di emolisi provocata da eventuali lesioni endoteliali), la creatininemia, l'azotemia e

la concentrazione degli elettroliti plasmatici, che possono chiarire l'eziologia, ad esempio nel caso di iperaldosteronismo. L'esame delle urine può evidenziare proteinuria, ematuria e/o cilindri cellulari, la cui presenza suggerisce la diagnosi di malattia nefroparenchimale. Inoltre, un esame delle urine è indispensabile per la ricerca di cocaina o di amfetamine, se si sospetta che il paziente con emergenza ipertensiva abbia assunto sostanze illecite.

Nel sospetto di ipertensione secondaria, è utile eseguire un prelievo per la misurazione dell'attività reninica plasmatica e dell'aldosterone, oltre che delle catecolamine, prima di somministrare la necessaria terapia antiipertensiva.

La radiografia del torace non sembra avere un particolare valore aggiuntivo nella diagnosi e nel trattamento di un paziente asintomatico.

L'esecuzione di un elettrocardiogramma è senza dubbio utile, per il riscontro di segni indicanti l'ipertrofia e/o il sovraccarico ventricolare sinistro e l'ischemia; anche in pazienti asintomatici è possibile osservare la comparsa di nuove alterazioni elettrocardiografiche. È stato dimostrato che nella maggior parte dei pazienti con un'emergenza ipertensiva l'ecocardiogramma evidenzia ipertrofia ventricolare sinistra, ma questo esame deve essere eseguito d'urgenza solo se vi è una indicazione specifica (dissezione aortica, scompenso cardiaco acuto).

Trattamento iniziale di un'emergenza ipertensiva

L'approccio più appropriato prevede il ricovero in un'Unità di Terapia Intensiva o di Medicina d'Urgenza, dove sia disponibile il monitoraggio dei parametri vitali e, in particolare, della pressione arteriosa durante somministrazione della terapia parenterale [3–5]. Il primo obiettivo è quello di ottenere una progressiva e graduale riduzione della pressione arteriosa, senza necessariamente arrivare a una normalizzazione dei valori pressori, per evitare il rischio di ipoperfusione del circolo cerebrale, coronarico e renovascolare. Lo studio dell'autoregolazione del flusso cerebrale ha evidenziato che nei soggetti normotesi o in quelli ipertesi non complicati, il limite inferiore della capacità di autoregolazione corrisponde al 20–25% della pressione arteriosa media a riposo. Pertanto nel trattamento dell'emergenza ipertensiva si ritiene opportuno in una prima fase ridurre i valori pressori del 20–25% rispetto al valore di partenza o, in alternativa, raggiungere una pressione arteriosa media di 110–115 mmHg nei primi 30–60 minuti di trattamento. Se il paziente è clinicamente stabile e tollera bene questi valori di pressione arteriosa, si può procedere a un'ulteriore, ma sempre graduale, riduzione della pressione arteriosa nelle successive 24 ore. La riduzione troppo precipitosa della pressione arteriosa può provocare peggioramento acuto della funzione renale, eventi ischemici coronarici o cerebrali, occlusione delle arterie retiniche con cecità improvvisa.

L'unica eccezione a questo approccio generale è rappresentato dall'ictus acuto ischemico: in questa condizione è consigliabile operare con maggiore cautela, in considerazione anche del fatto che nell'ictus acuto ischemico si osserva una spontanea riduzione della pressione arteriosa nell'arco delle prime 24–48 ore dall'esordio. I risultati del recente studio INTERACT che ha esaminato l'effetto della riduzione della PA a due diversi obiettivi (PA sistolica 140 o

180 mmHg) nell'arco di 6 ore dall'inizio della sintomatologia in circa 400 pazienti con emorragia intracerebrale spontanea, hanno evidenziato che una riduzione precoce e significativa della PA riduce l'estensione dell'ematoma intracerebrale [6].

L'agente farmacologico "ideale" deve:

- essere somministrabile per via endovenosa o comunque parenterale;
- avere un rapido inizio d'azione;
- avere un rapido effetto massimo;
- avere una breve emivita, (per modificare le dosi in rapporto alla risposta emodinamica).

I farmaci più indicati appartengono fondamentalmente a due gruppi: i vasodilatatori e gli inibitori adrenergici. La scelta del farmaco da utilizzare si basa sul quadro clinico del paziente.

Il *nitroprussiato di sodio* è un vasodilatatore arterioso e venoso molto efficace, a rapida azione, che può essere utilizzato nella maggior parte delle emergenze ipertensive; deve essere somministrato per via endovenosa, con un monitoraggio continuo della pressione arteriosa tramite un catetere intra-arterioso, e un'eventuale ipotensione è reversibile con la sospensione del farmaco. Il potenziale effetto antiaggregante piastrinico comporta cautela nel suo utilizzo nei pazienti con emorragia cerebrale intraparenchimale; inoltre, sebbene sia stato osservato che la somministrazione di nitroprussiato di sodio possa determinare un aumento della pressione endocranica, questo effetto sembra essere bilanciato dalla riduzione delle resistenze periferiche. Un possibile effetto indesiderato della somministrazione di nitroprussiato di sodio è l'intossicazione da tiocianati; essa si verifica più frequentemente quando il farmaco viene utilizzato per un periodo prolungato (alcuni giorni), nei

pazienti con insufficienza renale o epatica ed è caratterizzata da lesioni neurologiche (anche potenzialmente irreversibili) e talvolta arresto cardiaco. La determinazione della concentrazione plasmatica di tiocianato non è sufficientemente sensibile per evidenziare precocemente segni di tossicità, che può essere tuttavia prevenuta dalla contemporanea infusione endovenosa di cianocobalamina.

Il nitroprussiato di sodio è attualmente meno utilizzato, proprio per i motivi sopraelencati, ed è riservato a quadri clinici molto gravi di encefalopatia ipertensiva o scompenso cardiaco.

La *nitroglicerina* e l'*isosorbide di nitrate* sono anche essi vasodilatatori misti, con un maggiore effetto sui vasi venosi e particolarmente efficaci nel ridurre il precarico; vengono pertanto preferiti nelle emergenze ipertensive in presenza di ischemia miocardica (sindromi coronariche acute ed edema polmonare acuto). La loro somministrazione si associa a tachicardia riflessa e a lieve riduzione della portata cardiaca.

Il *labetalolo* è un farmaco che blocca i recettori beta e alfa adrenergici, può essere somministrato per via endovenosa, in boli ripetuti o in infusione continua. È indicato in molte emergenze ipertensive e in particolare nella dissezione aortica e nelle sindromi coronariche acute, ma anche nelle emergenze neurologiche. Gli effetti collaterali del trattamento con labetalolo sono nausea, vomito, e arrossamento del volto; il farmaco presenta tutte le controindicazioni dei betabloccanti (asma bronchiale, bradicardia, blocco atrioventricolare).

L'*urapidil* agisce come antagonista dei recettori alfa-1 adrenergici postsinaptici e agonista dei recettori 5-HT_{1A} serotoninergici a livello del sistema nervoso centrale. Ha un effetto vasodilatatore senza provocare tachicardia riflessa e non modifica l'attività del sistema renina-angiotensina. Durante terapia con urapidil si riducono il pre-

Tabella 1. Guida alla scelta del farmaco, in base all'emergenza e all'obiettivo pressorio

Emergenza	Farmaco di scelta	Obiettivo pressorio
Encefalopatia ipertensiva	Nitroprussiato Fenoldopam Nicardipina	Riduzione del 25% della PA media iniziale in 2–3 ore
Ictus Se PA >220/115 o PAS >220 mmHg	Labetalolo Nitroprussiato	Riduzione del 10–15% della PA media iniziale in 2–3 ore Riduzione fino a PAS <185/110 se trombolisi
Emorragia cerebrale Se PA >180/105 mmHg	Labetalolo	Riduzione almeno fino a PAS <180–105 mmHg (meglio se PAS <140 mmHg)
Insufficienza VS	Nitroglicerina Furosemide Nitroprussiato	Riduzione 10–15% della PA media iniziale fino alla risoluzione dell'edema polmonare acuto
Dissezione aortica	Labetalolo Nitroprussiato + Betabloccante	PAS <100 mmHg o almeno PA <120/80 mmHg
Sindrome coronarica acuta	Nitroglicerina Labetalolo	Riduzione o risoluzione dell'ischemia (riduzione 25% circa della PA media iniziale in 3–4 ore)
Insufficienza renale	Fenoldopam	0–25% riduzione della PA media iniziale in 2–3 ore
Eclampsia	MgSO ₄ , metildopa, idralazina, induzione parto	PA diastolica <90 mmHg Espletamento del parto
Cocaina Se ipertensione Se dolore toracico	Labetalolo Nitroglicerina, fentolamina, verapamil	Risoluzione dei sintomi
Crisi di feocromocitoma	Labetalolo, Fentolamina	Risoluzione dei sintomi

PA= Pressione arteriosa; PAS= Pressione arteriosa sistolica; VS= Ventricolare sinistra

carico e il postcarico e si verifica una vasodilatazione selettiva del circolo polmonare e renale, in assenza di ipotensione. L'uso di urapidil è abbastanza sicuro ed è controindicato solo nei pazienti con stenosi aortica.

Il *fenoldopam*, un agonista dei recettori DA1 dopaminergici, induce vasodilatazione ed escrezione di sodio senza attivazione dei recettori alfa1 postsinaptici e beta-1 cardiaci. Può essere utilizzato in tutte le emergenze, particolarmente nei pazienti con insufficienza renale, ma ha un costo più elevato di altri farmaci.

I *diuretici dell'ansa*, furosemide e bumetanide, sono particolarmente indicati nei casi di insufficienza ventricolare sinistra acuta e di edema polmonare acuto, con congestione polmonare e sistemica. I diuretici dovrebbero essere evitati nelle altre emergenze per il rischio di un'eccessiva riduzione del volume circolante e vasocostrizione periferica; in presenza di ipovolemia marcata (come nell'ipertensione maligna) può essere addirittura utile espandere il volume plasmatico con infusione di soluzione fisiologica. Il principale effetto collaterale dei diuretici dell'ansa è l'ipopotassiemia.

L'*enalaprilat*, un inibitore dell'enzima di conversione, è indicato nel caso di scompenso cardiaco; particolare cautela deve essere usata in pazienti che non abbiano mai assunto ACE-inibitori e in caso di sospetta ipertensione nefrovascolare, per il pericolo di ipotensione grave e di insufficienza renale acuta.

La *nicardipina* è un calcioantagonista diidropiridinico che può essere somministrato per via endovenosa; determina vasodilatazione arteriosa e non ha effetto isotropo negativo. Ha un inizio di azione rapido e non necessita di un aggiustamento della dose in rapporto al peso corporeo. Può essere utilizzata in tutte le emergenze ipertensive e nell'ipertensione perioperatoria. Gli effetti collaterali sono la tachicardia riflessa e particolare cautela nel suo utilizzo deve essere posta nel caso di malattia coronarica o emorragia gastrointestinale. La scelta del farmaco, tra le numerose opportunità, deve essere guidata dalla natura della complicanza presente e dal quadro clinico del paziente (Tabella 1).

Specifiche emergenze ipertensive

L'*edema polmonare acuto* e la *sindrome coronarica acuta* rappresentano le due principali emergenze ipertensive con danno cardiaco. In ambedue i casi la riduzione dei valori pressori rappresenta uno dei più importanti obiettivi terapeutici, poiché favorisce la diminuzione del consumo di ossigeno e la riduzione della tensione parietale ventricolare sinistra.

Nelle sindromi coronariche acute vengono più spesso utilizzati vasodilatatori per via endovenosa, la nitroglicerina o il nitroprussiato di sodio, in associazione con un betabloccante (labetalolo, metoprololo, esmololo o atenololo), per ridurre ulteriormente la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca e, di conseguenza, il consumo di ossigeno. Una diminuzione dei valori pressori pari a circa il 10–15% è sufficiente per ottenere un drammatico miglioramento della sintomatologia e delle condizioni cliniche del paziente [7, 8]. Al contrario, la riduzione eccessiva della pressione arteriosa comporta il rischio di compromettere la perfusione coronarica e di accentuare o precipitare l'ischemia miocardica. Nelle sindromi

coronariche acute conseguenti all'uso di cocaina, la somministrazione di benzodiazepine è sufficiente a ridurre i valori pressori e la tachicardia, ma può essere necessario utilizzare nitroprussiato di sodio, nitroglicerina o fentolamina, mentre dovrebbero essere evitati tutti i betabloccanti (tra cui anche il labetalolo).

Nell'insufficienza ventricolare sinistra acuta il trattamento da preferire è rappresentato dai vasodilatatori (nitroglicerina o nitroprussiato), in associazione con i diuretici dell'ansa, anche se alcune differenze potranno essere legate al tipo di disfunzione ventricolare sinistra presente (sistolica o diastolica). Infatti, in presenza di disfunzione diastolica, brusche variazioni della pressione arteriosa si possono associare ad aumento della frequenza cardiaca, che è mal tollerata in questi pazienti. In presenza di disfunzione diastolica, l'obiettivo principale del trattamento è la riduzione della pressione arteriosa, ma anche della frequenza cardiaca (per prolungare la durata della diastole), il controllo dell'equilibrio idrosalino e il controllo dell'ischemia miocardica. In presenza di disfunzione sistolica, lo scopo del trattamento è la riduzione del precarico e del postcarico, per migliorare la congestione polmonare e sistemica ed è pertanto indispensabile la somministrazione di diuretico dell'ansa (furosemide).

La *dissezione aortica* è la complicanza più rapidamente mortale. I principali fattori di rischio per la dissezione aortica comprendono l'ipertensione non trattata, l'età avanzata e una degenerazione della parete aortica. Per l'elevato rischio a breve termine è necessario ridurre subito (entro al massimo 20 minuti) la pressione arteriosa fino a valori molto bassi (PA sistolica <100–120 mmHg), utilizzando sempre un betabloccante e un vasodilatatore (nitroglicerina o nitroprussiato) per diminuire anche la frequenza e la contrattilità cardiaca.

Vi è consenso unanime che, anche nel sospetto diagnostico di dissezione aortica, la riduzione della pressione arteriosa rappresenta un intervento più importante rispetto alla metodica utilizzata per evidenziare la sede della dissecazione.

Le *crisi di feocromocitoma* possono essere trattate con la somministrazione endovenosa di un alfa-bloccante, come la fentolamina, seguita dalla concomitante infusione di beta-bloccante; i betabloccanti devono essere sempre associati agli alfa-bloccanti perché l'inibizione della vasodilatazione mediata dai recettori beta potrebbe causare una maggiore vasocostrizione mediata dai recettori alfa-adrenergici e un ulteriore aumento della pressione arteriosa. Il contemporaneo blocco dei recettori alfa e beta può essere anche ottenuto con la somministrazione di labetalolo. Se necessario, può essere associato nitroprussiato.

Nei pazienti con *ictus ischemico* l'uso della terapia antiipertensiva deve tenere conto di alcuni aspetti fisiopatologici [9]. Nella fase acuta dell'ictus la capacità di autoregolazione del flusso cerebrale è compromessa nelle aree ischemiche e una riduzione eccessiva della pressione arteriosa potrebbe allargare la zona di penombra ischemica ed estendere l'infarto cerebrale; inoltre i valori pressori, che aumentano all'esordio dell'ictus verosimilmente per limitare la lesione ischemica, tendono poi a ridursi spontaneamente in 24–48 ore [10, 11].

Le linee guida internazionali consigliano di iniziare un trattamento antiipertensivo nei pazienti con ictus ischemico solo se i valori pres-

sori sono superiori a 220/120 mmHg o se la PA sistolica è maggiore di 220 mmHg o la PA media è maggiore di 130 mmHg. Il trattamento deve indurre un'iniziale riduzione della pressione arteriosa di circa il 10–15%, mediante la somministrazione di labetalolo e, se necessario, di nitroglicerina e di nitroprussiato di sodio.

Il paziente con *ictus ischemico*, candidato alla trombolisi, deve presentare anche valori di pressione sistolica inferiori a 185 o diastolica inferiori a 110; se i valori pressori aumentano durante o dopo la procedura, è consigliabile somministrare labetalolo o nitrati.

Nel caso di *emorragia cerebrale intraparenchimale* il trattamento deve essere iniziato se i valori pressori sono maggiori di 180/105 mmHg, utilizzando ancora labetalolo e se necessario nitroglicerina o nitroprussiato, anche se recenti risultati sembrano suggerire una minore espansione dell'ematoma intraparenchimale se i valori di PA sistolica sono ridotti a <140 mmHg [12].

L'*ipertensione postoperatoria* è tutt'altro che rara e compare nell'immediato periodo che segue a un intervento chirurgico (2–6 ore); nella maggior parte dei casi si tratta di pazienti già affetti da ipertensione arteriosa e non ben controllati dalla terapia abituale, che vengono sottoposti a *bypass* aorto-coronarico o a intervento di chirurgia vascolare carotidea. I fattori che influenzano la comparsa di ipertensione post-operatoria sono la stimolazione adrenergica che si verifica in concomitanza con l'intervento, l'attivazione del sistema renina-angiotensina e la disfunzione barocettoriale [13].

L'obiettivo del trattamento è la riduzione dei valori pressori del 20% circa rispetto al pre-intervento. Per quanto riguarda la chirurgia cardiotoracica, vi è evidenza che il rischio aumenta con l'innalzamento dei valori pressori dopo l'intervento; è quindi consigliabile mantenere i valori pressori inferiori a 140/90 mmHg. I farmaci utilizzati comprendono il labetalolo (o altri betabloccanti) il nitroprussiato, la nitroglicerina o il fenoldopam, somministrabili per via endovenosa [14, 15].

Trattamento delle urgenze ipertensive

La terapia potrebbe essere iniziata nel Dipartimento di Emergenza e un periodo di 12 o 24 ore è considerato più che sufficiente per il raggiungimento di valori accettabili, tali da poter dimettere il paziente. La riduzione dei valori pressori deve essere ottenuta gradualmente, poiché non vi è alcuna evidenza che la rapida riduzione della PA in pazienti asintomatici senza danno d'organo acuto possa comportare benefici.

È comunque opportuna, prima della dimissione, un'osservazione a breve termine dopo la somministrazione dei farmaci antiipertensivi, durante la quale può essere utile programmare un corretto *follow-up* a breve termine per accertarsi del controllo dei valori pressori del paziente, per una valutazione (o rivalutazione) più corretta del danno d'organo o per un attento *screening* nel sospetto di una causa di ipertensione secondaria. Infatti non vi è nessuna indicazione a ricoverare il paziente con urgenza ipertensiva per un'estesa valutazione diagnostica o per decidere di modificare la terapia quando questi problemi possono essere affrontati in regime ambulatoriale e/o di *Day Hospital*.

È stato dimostrato che i pazienti dimessi senza la programmazione di una visita di *follow-up*, così come coloro che continuano a non

assumere regolarmente la terapia prescritta, tendono a ripresentarsi al Pronto Soccorso dopo poche settimane, con il rischio che la condizione clinica del paziente possa essere progredita da urgenza a emergenza ipertensiva.

Nelle urgenze ipertensive è indicato prevalentemente l'utilizzo di farmaci con somministrazione per via orale, che possono essere somministrati anche in associazione, con l'obiettivo di ottenere un migliore controllo pressorio e minimizzare gli effetti collaterali. L'entità di riduzione della PA indotta dalla nifedipina sublinguale non può essere previsto né controllato e pertanto la somministrazione di questo farmaco per via sublinguale non è raccomandato.

Bibliografia

1. Vaughan CJ, Delanty N (2000) Hypertensive emergencies. *Lancet* 356:411–417
2. Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M et al (1996) Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation. *Hypertension* 27:144–147
3. Elliot WJ (2004) Clinical features and management of selected hypertensive emergencies. *J Clin Hypertens* 6:587–592
4. Blumenfeld JD, Laragh JH (2001) Management of hypertensive crises: the scientific basis for treatment decisions. *Am J Hypertens* 14:1154–1167
5. Agabiti-Rosei E, Salvetti M, Farsang C (2006) Treatment of hypertensive urgencies and emergencies. *J Hypertens* 24:2482–2484
6. Anderson CS, Huang Y, Wang JG et al, for the INTERACT Investigators (2008) Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurology* 7:391–399
7. Rosendorff C, Black H, Cannon CP et al (2007) Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease. A scientific statement from the American Heart Association Council for high blood pressure research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 115:2761–2788
8. McCord J, Jneid H, Hollander JE et al (2008) American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology. Management of cocaine-associated chest pain and myocardial infarction: a scientific statement from the American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 117:1897–1907
9. Goldstein LB (2004) Blood pressure management in patients with acute ischemic stroke. *Hypertension* 43:137–141
10. Semplicini A, Maresca A, Boscolo G et al (2003) Hypertension in acute ischemic stroke: a compensatory mechanism or an additional damaging factor? *Arch Intern Med* 163:211–216
11. Mattle HP, Kappeler L, Arnold M et al (2005) Blood pressure and vessel recanalization in the first hours after ischemic stroke. *Stroke* 36:264–269
12. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts M et al (2007) Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke* 38:1655–1711
13. Haas CE, Leblanc JM (2004) Acute postoperative hypertension: a review of therapeutic options. *Am J Health-Syst Pharm* 61:1661–1675
14. Halpern NA, Goldberg M, Neely C et al (1992) Postoperative hypertension: a multicenter, prospective, randomized comparison between intravenous nicardipine and sodium nitroprusside. *Crit Care Med* 20:1637–1643
15. Howell SJ, Sear JW, Foex P (2004) Hypertension, hypertensive heart disease and perioperative cardiac risk. *Br J Anaesth* 92:570–583

Le nefropatie da farmaci

¹A. VANNACCI, ¹F. LAPPI, ²E. CECCHI, ¹M. MOSCHINI, ¹G. BANCHELLI, ¹M. DI PIRRO, ¹M. VIETRI, ¹E. GALLO, ¹A. FAZZINI, ¹A. MUGELLI

¹Dipartimento di Farmacologia, Università degli Studi di Firenze, Firenze; ²U.O. Emergenza e Accettazione ASL 4 Prato, Prato Per il Sistema di Farmacovigilanza della Regione Toscana, Area Vasta Centro, (www.farmacovigilanza.toscana.it)

Aspetti farmacologici ed epidemiologici

Per la sua caratteristica di organo emuntore, il rene rappresenta uno dei bersagli più importanti dell'azione tossica dei farmaci. A livello del parenchima renale, infatti, alcuni farmaci possono risultare in concentrazioni anche 50 volte superiori a quelle circolanti. Dal punto di vista epidemiologico ciò si riflette nel fatto che un ricovero su sei per insufficienza renale acuta è correlato all'assunzione di farmaci nefrotossici, i più importanti dei quali sono riassunti in Tabella 1.

Le nefropatie da farmaci, acute e croniche, sono riconducibili a diversi meccanismi fisiopatologici, inquadrabili in due principali categorie:

- *con meccanismo indiretto*, che si esplica attraverso una patogenesi non specificamente caratterizzata da una tossicità renale, ad esempio per la riduzione del flusso ematico renale (cause prerenali), per una risposta immunitaria, o a causa di rabdomiolisi (cause renali intraparenchimali);
- *con meccanismo diretto*, caratterizzato da un'azione tossica diretta del farmaco sul sistema tubulare del rene, da shock osmotico o deposizione di cristalli.

I principali fattori di rischio sono l'età (soggetti ultrasessantacinquenni), il sesso femminile, le patologie epato-renali preesistenti, lo scompenso cardiaco e il diabete; particolarmente a rischio sono i soggetti monorene e i trapiantati [1, 2].

Danno indiretto

Per quanto riguarda la tossicità indiretta, alcuni farmaci, come i vasoconstrictori (adrenalina), gli immunosoppressori (tacrolimus e ciclosporina), gli antibiotici (amfotericina B) e i mezzi di contrasto iodati, sono in grado di ridurre la perfusione renale causando un deterioramento acuto della funzionalità glomerulare. In particolare, l'amfotericina B si interpone a livello delle membrane cellulari causando vasoconstrizione



delle arteriole afferenti ed efferenti del glomerulo [2]; i farmaci immunosoppressori possono causare un danno renale acuto, inibendo la calcineurina fosfatasi, enzima responsabile dell'azione vasodilatatoria delle arteriole glomerulari afferenti [3]; i mezzi di contrasto iodati sono invece in grado di determinare una prolungata vasoconstrizione renale attraverso molteplici meccanismi. Tra questi l'inibizione della sintesi di ossido nitrico, la deplezione di adenosina e l'aumentata produzione di

endotelina [4]. Analogamente ACE-inibitori, sartani, FANS, Coxib e diuretici possono agire sull'emodinamica renale rispettivamente attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, la diminuzione della sintesi delle prostaglandine Pgl₂ e PGE₂ mediata dalla Ciclossigenasi 1 e 2 e la riduzione del volume plasmatico renale.

Infine, i farmaci responsabili di un danno muscolare, come le statine, alcune sostanze di abuso (alcol, ecstasy, cocaina ed eroina) e alcuni fitoterapici e integratori alimentari, come il riso rosso fermentato o la liquirizia, possono determinare un danno renale come conseguenza dell'effetto miotossico [5].

Danno diretto

Alcuni farmaci presentano un'azione tossica diretta sulle cellule tubulari. In particolare, tale effetto è a carico degli antibiotici aminoglicosidici, dei FANS e di diversi antivirali come il foscarnet, la pentamidina e gli inibitori nucleotidici della trascrittasi inversa (tenofovir, adefovir, cidofovir) [6]. In questi casi il meccanismo di azione è ancora oscuro, anche se diversi di questi farmaci, in particolare gli inibitori delle proteasi, possono determinare una deposizione di cristalli o di calcoli con conseguente danno cellulare e nefrite acuta [7].

Infine, sebbene siano forme rare, alcuni antibiotici (mitomicina e cefalosporine), contraccettivi, chinina, clopidrogel e sirolimus possono determinare una microangiopatia trombotica causando glomerulonefrite e sindrome uremico-emolitica [1–3, 8].

Tabella 1. Più importanti farmaci nefrotossici

Classe	Farmaci
Antibiotici	Aminoglicosidi, sulfamidici, amfotericina B, polimixina, bacitracina, rifampicina, cefaloridina, meticillina, acido aminosalicilico, pentamidina
Analgesici	Salicilati, paracetamolo, fenacetina, FANS, fenilbutazone
Induttori di immunocomplessi	Penicillamina, captopril, levamisolo, sali d'oro
Farmaci immunosoppressori	Ciclosporina, tacrolimus
Antiblastici	Cisplatino, ciclofosfamide, ifosfamide streptozocina, metotrexate, nitrosourea (lomustina, carmustina, metil lomustina), doxorubicina, daunorubicina
Sostanze implicate nella formazione di metaemoglobina	Anestetici locali (benzocaina, prilocaina), antimicrobici (clorochina, dapsone, primachina, sulfamidici), analgesici (fenazopiridina, fenacetina), nitrati e nitriti (nitrito di amile, butil nitrito, isobutil nitrito, sodio nitrito), vari (aminofenolo, coloranti anilici, bromati, clorati, metoclopramide, nitrobenzene, ossido nitrico, nitroglicerina)
Inibitori della pompa protonica	Esomeprazolo, pantoprazolo, lansoprazolo, rabeprazolo

Aspetti clinici e diagnostici

La malattia renale da farmaci si manifesta principalmente come nefrite interstiziale o nefrite tubulo-interstiziale, sia nelle forme acute che croniche.

Nefrite interstiziale acuta

Le nefriti acute da farmaci sono caratterizzate da un infiltrato cellulare (principalmente linfociti e cellule mononucleate) nell'interstizio renale, edema interstiziale e, in alcuni casi, lesioni a carico delle cellule tubulari, in particolare del tubulo prossimale. Le caratteristiche cliniche della nefrite tubulo-interstiziale acuta sono variabili, ma è abbastanza tipica l'insufficienza renale acuta, con o senza oliguria, correlata temporalmente con l'assunzione di un farmaco causalmente imputabile. I farmaci più implicati sono antibiotici aminoglicosidici, FANS, ACE-inibitori, inibitori della pompa protonica e acido 5-aminosalicilico.

Il sospetto di nefropatia acuta da farmaci va posto in quei pazienti che hanno sviluppato un'insufficienza renale anche lieve e che sono in trattamento con uno o più farmaci sospetti. I parametri bioumorali di più comune uso per la diagnosi precoce di danno renale acuto sono la concentrazione sierica di creatinina e urea e l'esame delle urine (chimico-clinico e del sedimento); la presenza di eosinofili nelle urine è frequentemente impiegata per confermare la diagnosi, sebbene altre condizioni, tra cui cistiti, pielonefriti e prostatiti, siano spesso associate a eosinofilia [2, 8].

Nefrite interstiziale cronica

La nefrite cronica da farmaci è invece una malattia infiammatoria a decorso subdolo, caratterizzata da infiltrati cellulari infiammatori e fibrosi tubulo-interstiziale, con progressiva perdita della funzione renale ed evoluzione verso l'insufficienza renale terminale. I sintomi principali sono dolore lombare, ematuria, cefalea, malessere, calo ponderale e dispepsia; sono frequenti anche ipertensione, lieve proteinuria e ridotta capacità di concentrare le urine. I farmaci principalmente in causa sono analgesici, ciclosporina, FANS e alcuni fitoterapici cinesi [1, 5].

La diagnosi può essere suggerita dalla presenza di alterazioni della funzione renale e dall'esame delle urine (lieve proteinuria, leucocituria, ematuria) e, in fase avanzata, dall'indagine ecografica (reni piccoli con

margini irregolari) in pazienti in trattamento cronico con farmaci potenzialmente nefrotossici; la diagnosi di certezza può essere eseguita solo sulla base del reperto biotico [1].

Conclusioni

Le nefropatie da farmaci sono eventi clinici niente affatto rari e potenzialmente molto gravi. Se infatti molte delle nefropatie acute tendono a regredire con la sospensione del farmaco e con l'applicazione di una terapia di supporto, una discreta percentuale dei casi può invece cronicizzare, dando origine a una nefropatia cronica che può esitare in insufficienza renale.

Di fronte a una insufficienza renale iniziale o lieve, è quindi fondamentale porre sempre il sospetto di un'eziologia farmacologica, valutare i farmaci imputabili ed eventualmente sospenderli, osservando il decorso del quadro clinico.

Dal momento che in questi casi la diagnosi di certezza è difficilmente eseguibile, nel sospetto di una nefropatia da farmaci è più che mai importante segnalare l'evento al centro di farmacovigilanza competente.

Bibliografia

1. Ronco PM, Flahault A (1994) Drug-induced end-stage renal disease. *N Engl J Med* 331:1711-1712
2. Schetz M, Dasta J, Goldstein S, Golper T (2005) Drug-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 11:555-565
3. Rangan GK (2006) Sirolimus-associated proteinuria and renal dysfunction. *Drug Saf* 29:1153-1161
4. McCullough PA, Adam A, Becker CR et al (2006) Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 98:5K-13K
5. Bianchi A, Cantu P, Firenzuoli F et al (2004) Rhabdomyolysis caused by commiphora mukul, a natural lipid-lowering agent. *Ann Pharmacother* 38:1222-1225
6. Bennett WM (1999) Drug-related renal dysfunction in the elderly. *Geriatr Nephrol Urol* 9:21-25
7. Herman JS, Ives NJ, Nelson M et al (2001) Incidence and risk factors for the development of indinavir-associated renal complications. *J Antimicrob Chemother* 48:355-360
8. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al (2007) Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 11:R31



“Non ci sono libri morali o immorali. Ci sono libri scritti bene o scritti male.”
(Oscar Wilde)

Il progetto farmamemo, scritto è meglio!

Il Centro Gestione Rischio Clinico della Regione Toscana, nell'ambito delle campagne per la sicurezza dei pazienti, ha condotto un progetto di prevenzione degli errori di terapia denominato *Farmamemo* che prevede l'attuazione di una serie di azioni mirate a migliorare la sicurezza dei pazienti in Terapia con farmaci Anticoagulanti Orali (TAO) nelle diverse fasi del processo terapeutico, in contesti territoriali e organizzativi molto diversi a livello regionale.

La terapia anticoagulante orale, utilizzata per la prevenzione di eventi tromboembolici in pazienti con fibrillazione atriale cronica, protesi car-

diache valvolari, tromboembolismo venoso e arteriopatia coronaria, è in costante aumento. Nel 2005, secondo i dati dell'Agenzia Regionale di Sanità della Toscana, i pazienti che assumono continuativamente la TAO sono stati circa 30 000 in Toscana, di cui 1/3 esposti al rischio di eventi avversi connessi all'interazione con altri farmaci.

L'ideazione del progetto Farmamemo inizia nel 2006 in collaborazione con l'Associazione Italiana Pazienti Anticoagulati (AIPA), l'Agenzia Regionale di Sanità Toscana (ARS), la Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO, Sezione Toscana), la Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), la Federazione Centri Sorveglianza Anticoagulanti (FCSA) e la Consulta dei Farmacisti.



Fig. 1. Tesserino di riconoscimento Farmamemo

Per garantire la qualità e la sicurezza nell'utilizzo della TAO sono stati individuati alcuni requisiti minimi di tipo organizzativo e tecnologico, nonché le competenze specifiche necessarie ai medici e ai pazienti per la gestione della TAO.

Gli obiettivi del progetto sono molteplici:

- favorire un'accurata gestione della terapia da parte dei medici di medicina generale, sviluppando anche un percorso formativo;
- evitare la prescrizione e l'assunzione di farmaci che possono interagire con la TAO provocando eventi avversi;
- migliorare l'informazione e la *compliance* dei pazienti;
- fornire uno strumento (Farmamemo) che serva sia come documento sanitario di riconoscimento della terapia in atto, sia come diario di utilità per il paziente per annotare le dosi assunte;
- favorire le determinazioni dei valori di INR (International Normalised Ratio) a domicilio con coagulometri portatili testati anche da esperti in ergonomia e fattore umano e/o assicurare un'adeguata risposta da parte dei laboratori di analisi in caso prelievi del sangue.

Sono stati coinvolti tutti gli attori del percorso di gestione della TAO nel gruppo di lavoro che ha condotto il progetto: pazienti anticoagulati, medici di medicina generale, medici e infermieri dei distretti, medici internisti e di laboratorio, farmacisti ospedalieri e territoriali.

Sono stati individuati dei requisiti minimi di sicurezza e qualità della gestione della terapia da soddisfare e sono stati realizzati e distribuiti dei semplici strumenti a supporto di queste attività:

- per i pazienti, è stato ideato un *toolkit* Farmamemo, che consiste in un tesserino identificativo (Fig. 1), un diario per la gestione della terapia;
- alle tre aziende coinvolte nella sperimentazione (Venturina, Monte Argentario e Quarrata) è stato richiesto di definire una procedura formale per la continuità di cura dei pazienti in TAO e degli accordi con i medici di medicina generale per garantire la revisione clinica periodica e l'aggiornamento scritto del programma terapeutico giornaliero;
- per i medici di medicina generale è stato realizzato un manuale che contiene anche una tabella con tutte le interazioni conosciute tra farmaci e TAO, allestito un corso di formazione e forniti coagulometri portatili. Questi sono forniti anche a strutture distrettuali per l'uso domiciliare.

Nel corso della sperimentazione, inoltre, per la prima volta sono stati introdotti e testati secondo i criteri dell'ergonomia, i coagulometri portatili per la misurazione rapida e dislocata del valore INR. La valutazio-

ne ha coinvolto infermieri, pazienti ed ergonomi ed è stata realizzata nei contesti d'uso. Sono stati valutati due diversi tipi di coagulometri presenti sul mercato e forniti da due differenti produttori.

La valutazione si è focalizzata su molteplici aspetti ed è stata realizzata utilizzando diversi strumenti e metodologie:

- studio sul campo, utilizzando metodi quali il *cognitive walkthrough*, la *task analysis* e i test di usabilità per registrare i tempi di esecuzione e lo svolgimento dei *task*, le osservazioni degli utenti mentre utilizzavano lo strumento;
- un questionario basato sul *Questionnaire for User Interface Satisfaction* (QUIS) per rilevare le valutazioni soggettive degli utenti relative ai due coagulometri;
- una valutazione euristica realizzata da ergonomi esperti per identificare i problemi legati all'interazione con l'interfaccia e ai messaggi di *feedback* per gli utenti.

Il coinvolgimento dei pazienti nella gestione di terapie per malattie croniche rappresenta un punto cardine per migliorare la qualità e la sicurezza nella continuità di cura, specialmente al di fuori degli ospedali.

Questo progetto dimostra che iniziative sistematiche con ripercussioni organizzative, formative e tecnologiche possono migliorare la gestione della Terapia Anticoagulante Orale, sebbene il ruolo dei medici di medicina generale costituisca spesso un punto critico sul quale lavorare.

La delibera n. 46 del 28/01/2008 *Indirizzi per la gestione della qualità e della sicurezza nella Terapia Anticoagulante Orale* costituisce il risultato più significativo del progetto, delineando i requisiti minimi per la sua corretta gestione. Tali linee d'indirizzo insieme agli strumenti del progetto Farmamemo rientreranno tra le buone pratiche per la sicurezza dei pazienti e potranno essere oggetto di valutazione e attestazione volontaria per tutte le aziende del SSR.

Centro Gestione Rischio Clinico della Regione Toscana

Bibliografia

1. Norman DA, Draper SW (eds) (1986) User centered system design: new perspectives on human-computer interaction. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale
2. Chin JP, Diehl VA, Norman KL (1988) Development of an instrument measuring user satisfaction of the human-computer interface. ACM CHI 88 Proceedings
3. Nielsen J, Mack RL (eds) (1994) Usability inspection methods. John Wiley & Sons, New York
4. Abarca J, Malone DC, Armstrong EP et al (2004) Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia. *J Am Pharm Assoc* 44:136-141
5. Bates DW, Cullen DJ, Laird N et al (1995) Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. *JAMA* 274:29-34
6. Cohen M (ed) (2004) Errori di Terapia. Medical Media e SIFO
7. Garattini S, Nobili A (eds) (2003) Interazione tra farmaci. Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri. Selecta Medica, Pavia
8. Kirwan B, Ainsworth LK (eds) (1992) A guide to task analysis. Taylor and Francis, London
9. Malone DC, Abarca J, Hansten PD et al (2004) Identification of serious drug-drug interactions: results of the partnership to prevent drug-drug interaction. *J Am Pharm Assoc* 44:142-151
10. Stockley IH (ed) (1991) Drug interactions: a source book of adverse interactions, their mechanisms, clinical importance and management. Blackwell Scientific Publications, Oxford
11. Wittkowsky AK, Devine EB (2004) Frequency and causes of overanticoagulation and underanticoagulation in patients treated with warfarin. *Pharmacotherapy* 24:1311-1316

IMPRESSUM

Inserto alla rivista "Internal and Emergency Medicine" Vol. 4 Num. 1
 Editore: Springer-Verlag Italia Srl, Via Decembrio 28, 20137 Milano
 Stampa: Grafiche Porpora, Segrate (MI) – Copyright © SIMI, Società Italiana di Medicina Interna