

## Un'associazione tra farmaci assai frequente e potenzialmente pericolosa: il 'triple whammy'

### Nefropatia indotta da farmaci

I reni svolgono un ruolo essenziale nell'eliminazione dei farmaci e dei loro metaboliti, nel controllo dei liquidi e dell'equilibrio elettrolitico, oltre che nell'omeostasi ormonale e ricevono circa il 25% dell'*output* cardiaco.

I reni sono particolarmente suscettibili agli effetti tossici dei farmaci. Le reazioni avverse da farmaci rappresentano infatti una causa importante di danno renale. È stato stimato che le sostanze medicinali provochino approssimativamente il 20% degli episodi di insufficienza renale acuta registrati sia in ambito ambulatoriale sia ospedaliero<sup>1,2</sup>. In Inghilterra il tasso di ricovero per nefropatia indotta da farmaco è praticamente raddoppiato tra il 1999 e il 2009<sup>3</sup>.

I farmaci nefrotossici possono generare un'azione lesiva diretta a livello cellulare oppure lesioni renali tramite meccanismi indiretti. L'instaurarsi di meccanismi nefrotossici, oltre a essere direttamente correlato al dosaggio della terapia, può essere particolarmente rilevante in presenza di specifiche condizioni predisponenti. In aggiunta ai comuni fattori di rischio per le reazioni avverse, quali ad esempio l'età, il sesso femminile o le patologie concomitanti, è da ricordare la possibilità delle interazioni farmaco-farmaco come causa di insorgenza o esacerbazione della nefropatia.

Sebbene il danno renale di origine iatrogena sia ben noto in relazione ad alcune classi farmacologiche quando utilizzate singolarmente (per esempio, farmaci antiretrovirali, antibiotici aminoglicosidici, farmaci antinfiammatori non steroidei - FANS), ancora si conosce poco circa gli effetti delle interazioni farmacologiche su questa patologia iatrogena.

Il rischio di interazioni farmacologiche è tanto più elevato quanto maggiore è il numero dei farmaci assunti dal paziente e quanto più è avanzata la sua età. Il rischio è particolarmente rilevante nei pazienti affetti da malattie croniche, che spesso assumono numerose terapie farmacologiche in associazione, come i pazienti ipertesi. Il *'triple whammy'* è un esempio ideale per contestualizzare questa tematica.

### Il caso del 'triple whammy'

Il termine *'triple whammy'* è stato introdotto nella letteratura da alcuni clinici e ricercatori australiani per definire il trattamento farmacologico costituito da ACE-inibitori (o sartani), con diuretici e FANS (o coxib)<sup>4-6</sup>. L'utilizzo concomitante dei farmaci appartenenti a queste tre categorie terapeutiche risulterebbe correla-

to ad un incremento del rischio di insufficienza renale. Il termine *'triple whammy'* viene anche utilizzato per definire lo stesso evento avverso causato da questa combinazione<sup>7</sup>.

Da un punto di vista strettamente farmacologico, ciascuna di queste molecole agisce sul sistema di filtrazione glomerulare. Gli ace-inibitori, inibendo la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II (forma attiva), possono ridurre o persino abolire la filtrazione glomerulare in soggetti che già presentano una ridotta funzione renale, causando insufficienza renale grave e progressiva. Sono infatti controindicati nei pazienti che già presentano patologia nefrovascolare. Gli antagonisti del recettore dell'angiotensina, agendo direttamente a livello del recettore dell'angiotensina II, hanno il medesimo profilo di rischio a carico del meccanismo di filtrazione glomerulare. Anche il sistema delle prostaglandine, mediatori sintetizzati dagli enzimi ciclossigenasi 1 (COX-1) e 2 (COX-2), ha un ruolo primario nell'assicurare l'adeguata perfusione renale, soprattutto in presenza di patologie concomitanti come lo scompenso cardiaco. Proprio la sintesi delle prostaglandine è inibita dai FANS non selettivi e selettivi (coxib). I diuretici, infine, attraverso una riduzione del volume plasmatico, possono determinare una ridotta perfusione renale. Risulta dunque comprensibile come l'associazione di ACE-inibitori/sartani, diuretici e FANS, ponga il paziente ad un maggior rischio di insufficienza renale.

Ulteriori fattori concomitanti, che predispongono i pazienti alla comparsa di nefrotossicità, includono una ridotta funzionalità renale preesistente, la disidratazione, l'età avanzata, la ritenzione di sodio, così come la cirrosi, l'insufficienza cardiaca e specifi-



che condizioni cliniche come il diabete. Sono ad alto rischio anche pazienti affetti da sepsi, shock o insufficienza multiorgano.

Le evidenze scientifiche a supporto del 'triple whammy', caratterizzato da esiti clinicamente rilevanti, derivano da alcuni *case report* e studi di sicurezza post-marketing<sup>8</sup>.

Già nel 2003 l'Agenzia Australiana per il Controllo dei Medicinali (ADRAC) aveva portato all'attenzione dei clinici il problema, attraverso la pubblicazione di un'informativa importante relativa al rischio di danno renale associato all'impiego di questa triplice combinazione<sup>6</sup>. Lo stesso alert, questa volta dal titolo più incisivo "Beware the triple whammy!", è stato di nuovo pubblicato nel 2006, a seguito del ricevimento da parte dell'ADRAC di alcune segnalazioni spontanee di insufficienza renale in pazienti esposti a 'triple whammy'<sup>9</sup>. L'analisi dei singoli casi suggeriva che i fattori precipitanti fossero rappresentati da patologie acute, disidratazione, tossicità da digossina o la recente aggiunta di un FANS in pazienti già in trattamento con un ACE-inibitore/sartano + un diuretico<sup>9</sup>.

Il National Prescribing Service (NPS) australiano ha di conseguenza integrato gli indicatori di corretta prescrizione per i medici di medicina generale (*Indicators of Quality Prescribing in General Practice: a manual for users*) con una sezione sulla *triple whammy* ([www.nps.org.au](http://www.nps.org.au)), invitando i medici ad evitare la triplice terapia e a porre particolare cautela nell'uso di ACE-inibitore/sartano e FANS in pazienti con alterazioni renali.

Il rischio di danno renale può variare se i pazienti vengono esposti a una terapia di combinazione doppia o tripla composta da una o due delle suddette classi di farmaci antipertensivi con FANS. Da uno studio pubblicato nel 2013, che ha valutato se una terapia di combinazione doppia (diuretici/ACE-inibitori/sartani + FANS) e una terapia di combinazione tripla (diuretici + ACE-inibitori/sartani + FANS) potrebbe associata ad un aumentato rischio di insorgenza di insufficienza renale acuta, è emerso che la terapia di combinazione tripla è correlata ad aumento del rischio di insufficienza renale acuta, contrariamente alla terapia di combinazione doppia che sembra non incrementare tale rischio. Il rischio di nefrotossicità con la terapia di combinazione tripla è risultato particolarmente elevato durante i primi 30 giorni di utilizzo<sup>10</sup>.

### Possibili interventi atti a prevenire il rischio

Negli ultimi anni sembra che sia maturata in ambito clinico la cultura legata al corretto utilizzo di queste terapie ma rimane, pur sempre, una criticità dovuta alla presenza di prescrizioni concomitanti, potenzialmente rischiose. Nei pazienti con insufficienza cardiaca e ipertensione è comune l'uso concomitante di ACE-inibitori o bloccanti del recettore dell'angiotensina con diuretici (esistono anche associazioni precostituite delle due classi farmacoterapeutiche). Molti di questi pazienti soffrono anche di malattie infiammatorie acute (per esempio, sindromi similinfluenzali) o croniche (per esempio, artrite), richiedendo un trattamento farmacologico con FANS che, essendo disponibili anche

come farmaci da automedicazione, possono essere utilizzati dal paziente all'insaputa del medico.

In questo contesto, la valutazione del rapporto rischio/beneficio nella scelta delle terapie farmacologiche adeguate risulta sempre più un fattore determinante e di difficile gestione, in cui il medico prescrittore ha un ruolo fondamentale.

È bene che il medico esegua sempre un'anamnesi accurata del paziente (età, uso concomitante di altri farmaci, inclusi quelli non soggetti a prescrizione medica, disturbi renali preesistenti). Bisogna prestare particolare attenzione all'uso di farmaci che potrebbero alterare la funzionalità renale e, qualora sia impossibile evitare l'esposizione a questi farmaci, diventa essenziale il monitoraggio della *clearance* della creatinina. Infine, qualora la funzione renale presenti modificazioni dei valori di *clearance* della creatinina, indicativi di una progressione del danno renale, l'evento deve essere segnalato alle autorità competenti per la farmacovigilanza.

Infine, anche il farmacista, essendo a contatto diretto con i pazienti, svolge un ruolo fondamentale nel consigliare loro di prestare maggiore attenzione a potenziali interazioni farmacologiche durante la terapia, che possono verificarsi anche con i farmaci da banco.

Nel nostro Paese questo tipo di approccio potrebbe contribuire a migliorare l'impatto clinico di questa patologia iatrogena sulla salute pubblica.

**Ylenia Ingrasciotta e Paola Cutroneo**

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
Università di Messina*

### BIBLIOGRAFIA

1. Kaufman J, Dhakal M, Patel B, Hamburger R: Community-acquired acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1991; 17 (2): 191-198.
2. Nash K, Hafeez A, Hou S: Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (5): 930-936.
3. Wu TY, Jen MH, Bottle A, Molokhia M, Aylin P, Bell D, et al: Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999-2009. *J R Soc Med* 2010; 103: 239-250.
4. Thomas M: Diuretics, ACE inhibitors and NSAIDs: the triple whammy. *M J Aust* 2000; 172: 184-185.
5. Boyd IW, Mathew TH, Thomas MC: COX-2 inhibitors and renal failure: the triple whammy revisited. *Med J Aust* 2000; 173: 274.
6. ADRAC: ACE inhibitors, diuretic and NSAIDs: a dangerous combination. *Aust Adv Drug React Bull* 2003; 22: 14-15.
7. Lapi F, Vannacci A, Mugelli A: Attenzione al triple whammy! Una patologia iatrogena ancora sottovalutata. *G Gerontol* 2007; 55: 62-64.
8. Loboz KK, Shenfield GM: Drug combinations and impaired renal function – the "triple whammy". *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 239-243.
9. Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC): Beware the triple whammy! *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2006; 25: 18.
10. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S: Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 2013; 346: e8525.