

Farmaci: una guida dalla A alla Z

Capitolo

A

Acetazolamide

L'acetazolamide è un inibitore dell'anidrasi carbonica normalmente utilizzato per ridurre la pressione intraoculare nel glaucoma. L'alcalosi metabolica può essere parzialmente corretta con l'uso dell'acetazolamide. La causa più comune di alcalosi metabolica in terapia intensiva è solitamente il risultato della somministrazione di furosemide.

Usi

Alcalosi metabolica (non autorizzata)

Ritenzione di anidride carbonica

Decongestione nell'insufficienza cardiaca acuta scompensata (*N Engl J Med* 2022; 387: 1185–1195)

Controindicazioni

Ipotassiemia

Iponatriemia

Acidosi ipercloremica

Insufficienza epatica grave

Insufficienza renale

Ipersensibilità ai sulfamidici

Somministrazione

- IV/PO: 250-500 mg IV somministrati in 3-5 minuti ogni 8-12 ore; ricostituire con 5 ml di WFI

Insufficienza cardiaca: 500 mg IV una volta al giorno in aggiunta alla terapia con diuretici dell'ansa

Monitorare: emocromo completo, U&E ed equilibrio acido/base

Come non utilizzare l'acetazolamide

Iniezione IM – dolorosa

Non per uso prolungato

Effetti avversi

Acidosi metabolica

Disturbi elettrolitici (ipopotassiemia e iponatriemia)

Disturbi ematici

Test di funzionalità epatica anomali (LFT)

Precauzioni

Si raccomanda di evitare lo stravaso nel sito di iniezione (rischio di necrosi).

Si raccomanda di evitare l'uso prolungato (rischio di effetti indesiderati).

Uso concomitante con fenitoina (aumento del livello sierico di fenitoina)

Insufficienza d'organo

Rene: evitare se possibile (acidosi metabolica)

CC (ml/min)	Dose (mg)	Intervallo (h)
20-50	250	Fino a 6
10–20	250	Fino a 12
<10	250	24

Fegato: da evitare (LFT anomali)

Capitolo

B

Benzilpenicillina

La benzilpenicillina può essere somministrata solo per via parenterale. È attiva contro la maggior parte degli streptococchi, ma la maggior parte dei ceppi di *Staphylococcus aureus* è resistente a causa della produzione di penicillinasi. I tassi di resistenza stanno aumentando nello *Streptococcus pneumoniae* e la benzilpenicillina probabilmente non dovrebbe essere utilizzata per il trattamento empirico della meningite, a meno che i livelli locali di resistenza non siano estremamente bassi. Tutti i ceppi di *Neisseria meningitidis* rimangono sensibili.

Usi

Endocardite infettiva

Infezioni da streptococchi, comprese le infezioni necrotizzanti gravi dei tessuti molli e le infezioni gravi della faringe

Infezioni da pneumococco, esclusa la terapia empirica della meningite

Gangrena gassosa e profilassi nell'amputazione degli arti

Meningite meningococcica con organismi sensibili

Tetano

Profilassi post-splenectomia

Controindicazioni

Ipersensibilità alla penicillina

Somministrazione

- IV: 600-1.200 mg diluiti in 10 ml di WFI, ogni 6 ore per 3-5 minuti; in caso di infezioni gravi somministrare dosi più elevate in 100 ml di glucosio al 5% o cloruro di sodio allo 0,9% per 30-60 minuti

Endocardite infettiva: 7,2 g/24 h (con gentamicina)

Meningite negli adulti: 14,4 g/24 h

Profilassi post-splenectomia: 600 mg ogni 12 ore.

Somministrare a una velocità non *superiore a* 300 mg/min.

In caso di insufficienza renale:

CC (ml/min)	Dose (intervallo a seconda della gravità dell'infezione)
10-20	600 mg-2,4 g ogni 6 ore
<10	600 mg-1,2 g ogni 6 ore

Come non utilizzare la benzilpenicillina

Non utilizzare per uso intratecale (encefalopatia)

Non miscelare nella stessa siringa con un aminoglicoside (riduzione dell'efficacia dell'aminoglicoside)

Effetti avversi

Ipersensibilità

Anemia emolitica

Neutropenia transitoria e trombocitopenia

Convulsioni (possono verificarsi in caso di dosi elevate o insufficienza renale)

Precauzioni

Reazioni anafilattiche frequenti (1:100.000)

Grave insufficienza renale (ridurre la dose, dosi elevate possono causare convulsioni)

Terapia renale sostitutiva: la dose di CVVH dipende dal tasso di clearance, come descritto in Alterazioni del dosaggio dei farmaci in caso di disfunzione renale ed emofiltrazione (p. 388 nella sezione Note brevi) e nella tabella CC riportata sopra

Capitolo

D

Dalteparina (Fragmin)

La dalteparina è un'eparina a basso peso molecolare con un'attività anti-fattore Xa superiore all'attività anti-IIa (antitrombina), che teoricamente la rende più efficace nella prevenzione della formazione di trombina rispetto all'eparina standard (non frazionata) con un rapporto anti-fattore Xa e anti-IIa uguale.

Dopo l'iniezione sottocutanea, le LMWH vengono assorbite meglio rispetto all'eparina non frazionata e si legano meno alle proteine nel plasma e nella parete endoteliale. Di conseguenza, hanno una biodisponibilità di circa il 90% rispetto al 10-30% dell'eparina non frazionata. Dopo l'iniezione sottocutanea, l'emivita plasmatica delle LMWH è di circa 4 ore, consentendo a una singola dose di fornire un'efficace attività anticoagulante fino a 24 ore nel trattamento della tromboembolia venosa, nella tromboprofilassi perioperatoria e postoperatoria e nella prevenzione della coagulazione nella circolazione extracorporea durante l'emodialisi o l'emofiltrazione.

L'incidenza di sanguinamento è simile tra le LMWH e l'eparina non frazionata. L'incidenza di trombocitopenia immuno-mediata è di circa il 2-3% dei pazienti trattati con eparina non frazionata, che si sviluppa tipicamente dopo 5-10 giorni di trattamento. Negli studi clinici con dalteparina, la trombocitopenia si è verificata fino all'1% dei pazienti in trattamento per angina instabile, sottoposti a chirurgia addominale o chirurgia di sostituzione dell'anca.

Le LMWH sono preferibili all'eparina non frazionata perché sono altrettanto efficaci, semplificano il trattamento (sommministrazione una volta al giorno, nessuna cannulazione endovenosa), presentano un rischio minore di HIT e non richiedono monitoraggio.

Usi

Profilassi della TVP

Trattamento della TVP e dell'EP o di entrambe

Angina instabile

Prevenzione della coagulazione nei circuiti extracorporei

Controindicazioni

Tendenza generalizzata al sanguinamento

Ulcera gastrointestinale acuta Piastrine < 50 – consultare il medico

Emorragia cerebrale

Endocardite subacuta

HIT

Lesioni e interventi chirurgici al sistema nervoso centrale, agli occhi e alle orecchie

Diatesi emorragica nota

Ipersensibilità alla dalteparina o ad altre LMWH e/o eparine

Somministrazione

Profilassi post-operatoria:

- A partire da 6-8 ore dopo l'intervento, se non vi sono problemi di sanguinamento, somministrare 5.000 unità SC una volta al giorno, >100 kg 5.000 unità due volte al giorno SC, >150 kg 7.500 unità due volte al giorno SC (dose non autorizzata).

Profilassi della TVP nei pazienti medici:

5.000 unità una volta al giorno per via sottocutanea, >100 kg 5.000 unità due volte al giorno per via sottocutanea, 150-200 kg considerare 7.500 unità due volte al giorno per via sottocutanea (dose non autorizzata), >200 kg consultare il medico

Considerare la riduzione della dose a 2.500 unità SC al giorno se il peso è *inferiore a* 45 kg, in caso di anziani fragili o CC *inferiore a* 30 ml/min

Puntura lombare, inserimento/rimozione epidurale, ecc. Evitare la dose profilattica di dalteparina 12 ore prima e 4 ore dopo la procedura (12 ore se traumatica)

Trattamento della TVP e dell'embolia polmonare o di entrambe:

- Iniziare la somministrazione di dalteparina con warfarin per via orale (il prima possibile) fino a quando l'INR non rientra nell'intervallo terapeutico 200 unità/kg una volta al giorno per via sottocutanea fino a una dose massima giornaliera di 18.000 unità o 100 unità/kg due volte al giorno se aumenta il rischio di emorragia

Peso corporeo effettivo (kg)	Dose (unità) rischio standard di sanguinamento (circa 200 unità/kg SC)	Dose (unità) rischio aumentato di emorragia (circa 100 unità/kg ogni 12 ore per via sottocutanea)
36-46	7.500 una volta al giorno	5.000 al mattino/2.500 al pomeriggio
46	10.000 una volta al giorno	5.000 a.m./5.000 p.m.
57-68	12.500 una volta al giorno	7.500 al mattino/5.000 al pomeriggio.
69-82	15.000 una volta al giorno	7.500 al mattino/7.500 alla sera
83	18.000 una volta al giorno	10.000 al mattino/7.500 alla sera
100-109	10.000 due volte al giorno	
>110	Potrebbe essere giustificato un aumento della dose (non autorizzata) (sommministrata in due dosi separate), con monitoraggio anti-Xa	

Sindrome coronarica acuta:

Fase acuta: 120 unità/kg ogni 12 ore SC Dose massima: 10.000 unità due volte al giorno Trattamento concomitante con aspirina a basso dosaggio Periodo di trattamento raccomandato fino a 8 giorni

- Fase prolungata: uomini <70 kg, 5.000 unità una volta al giorno SC,>70 kg 7.500 unità una volta al giorno SC
- Donne < 80 kg, 5.000 unità una volta al giorno per via sottocutanea, >80 kg 7.500 unità una volta al giorno per via sottocutanea

Il trattamento non deve essere somministrato per più di 45 giorni. Monitoraggio: piastrine; il monitoraggio dell'APTT non è solitamente necessario.

In caso di sovradosaggio, 100 unità di dalteparina vengono inibite da 1 mg di protamina

Effetti avversi

Ematoma sottocutaneo nel sito di iniezione

Sanguinamento a dosi elevate, ad esempio livelli di anti-fattore Xa superiori a 1,5 unità/ml; tuttavia, alle dosi raccomandate il sanguinamento si verifica raramente

Aumento transitorio degli enzimi epatici (alanina aminotransferasi - ALT), ma non è stata dimostrata alcuna rilevanza clinica

Raramente trombocitopenia

Raramente ipoaldosteronismo con conseguente aumento del potassio plasmatico, in particolare in caso di insufficienza renale cronica, diabete mellito o acidosi metabolica preesistente.

Insufficienza d'organo

Rene: ridurre le dosi terapeutiche in caso di CC <30 ml/min La dalteparina può essere somministrata in due dosi separate (dose non autorizzata):

CC > 30 ml/min o velocità CVVH > 1,9 l/h: dose normale

CC 25-30 ml/min o velocità CVVH 1,5-1,8 l/h: circa tre quarti della dose terapeutica

CC 20-24 ml/min o velocità CVVH 1,2-1,4 l/h: circa due terzi della dose terapeutica

CC <20 ml/min: circa il 50% della dose terapeutica

Esiste un aumento del rischio di sanguinamento in caso di insufficienza renale ed è spesso necessario monitorare il livello di anti-Xa.

Per le dosi tromboprotettive, sembra sicuro utilizzare dalteparina 2.500 unità SC una volta al giorno

Fondaparinux (Arixtra)

Il fondaparinux è un pentasaccaride sintetico che si lega all'antitrombina e potenzia l'inattivazione del fattore Xa della coagulazione senza interagire con il fattore II o le piastrine. È autorizzato per la tromboprofilassi e l'anticoagulazione completa, compresa la sindrome coronarica acuta. Può essere utilizzato in pazienti con HIT. L'uso principale di questo farmaco in terapia intensiva sarà nell'HIT e nei pazienti post-operatori ad alto rischio. Non esiste un antidoto al suo utilizzo. Ha un'emivita di eliminazione di 17 ore nei giovani e di 21 ore negli anziani sani dopo iniezione sottocutanea, consentendo una somministrazione una volta al giorno, ma questa aumenta a 29 ore con CC 30-50 ml/min e a 72 ore per un CC <30 ml/min. Fino all'80% viene escreto immodificato nelle urine, pertanto è necessaria una riduzione della dose e cautela in caso di insufficienza renale.

Usi

Anticoagulazione nella HIT

Prevenzione della tromboembolia (con o senza HIT)

Sindrome coronarica acuta

Controindicazioni

Emofilia e altri disturbi emorragici

Trombocitopenia (eccetto HIT)

Emorragia cerebrale recente

Trattamento con DOAC

CC < 30 ml/min (o velocità di CVVH < 1,8 l/h)

Ipertensione grave

Ulcera peptica attiva (a meno che non sia questa la ragione dell'intervento)

Retinopatia diabetica

Endocardite batterica acuta

Anestesia spinale o epidurale con dosi terapeutiche di danaparoid

Somministrazione

Tromboprofilassi dopo intervento chirurgico:

- 2,5 mg SC 6 ore dopo l'intervento chirurgico, quindi 2,5 mg una volta al giorno

Tromboprofilassi in pazienti medici:

- 2,5 mg SC una volta al giorno

Trattamento di TVP/EP:

Peso	Rischio standard di sanguinamento sanguinamento (SC una volta al giorno)	Rischio aumentato di (SC ogni 12 ore)
≤45 kg	Consultare il medico	
46–50 kg	5 mg	2,5 mg (mattina)/2,5 mg (pomeriggio)
51–100 kg	7,5 mg	5 mg (al mattino)/2,5 mg (alla sera)
>100 kg	10 mg	5 mg (al mattino)/5 mg (alla sera)

Il warfarin può essere somministrato contemporaneamente al fondaparinux (il fondaparinux deve essere continuato per almeno 5 giorni e fino a quando l'INR ≥ 2 per almeno 24 ore).

Trattamento della trombosi venosa superficiale:

- 50 kg, 2,5 mg SC una volta al giorno per almeno 30 giorni (massimo 45 giorni in caso di elevato rischio di complicanze tromboemboliche).
- Il trattamento deve essere interrotto 24 ore prima dell'intervento chirurgico e ripreso almeno 6 ore dopo l'intervento.

Sindrome coronarica acuta:

- 2,5 mg SC una volta al giorno per un massimo di 8 giorni (o fino alla dimissione dall'ospedale, se precedente)
- Il trattamento deve essere interrotto 24 ore prima dell'intervento di CABG (ove possibile) e ripreso 48 ore dopo l'intervento

In caso di insufficienza renale:

CC (ml/min)	
20–50 (o velocità della CVVH 1,8–3 l/h)	Dose profilattica: 1,5 mg SC al giorno
30–70 (o velocità della CVVH 1,8–4,2 l/h) e >100 kg	Trattamento di TVP/EP: dose iniziale di 10 mg SC quindi ridurre a 7,5 mg SC al giorno
30–40 (o velocità della CVVH < 1,8–2,4 l/h)	Consultare il medico
20–30 (o velocità della CVVH < 1,8 l/h)	La dose terapeutica è controindicata; per la profilassi, ridurre la dose, utilizzare con cautela
<20 (o velocità della CVVH < 1,2 l/h)	Non utilizzare (in alternativa, utilizzare una dose inferiore di LMWH)