



Infusione tramite via venosa periferica di fenoldopam mediante pompa elastomerica

T. Quaranta, G. Cornaggia, S. Turi, A. Mizzi, A. Zangrillo

Department of Anaesthesia and Intensive Care, San Raffaele Scientific Institute, Università Vita-Salute, Milan, Italy

ABSTRACT

Introduction - Fenoldopam has been used to protect renal function in critically ill patients and in those undergoing major surgery, where a possible damage of kidney is expected. Numerous randomized studies and meta-analysis demonstrated the efficacy of fenoldopam in this setting. We performed this study to demonstrate the feasibility of administering fenoldopam, through an elastomeric pump connected to a peripheral vein, to patients undergoing nephron sparing surgery.

Materials and Methods - Twenty consecutive patients, ASA physical status class I-III, undergoing laparoscopic or laparotomic renal tumorectomy were enrolled. Fenoldopam was infused through an elastomeric pump at a fixed dosage of 0.1 mcg/kg/min, obtained after diluting the drug with saline solution according to the weight of the patient. We injected the drug through a peripheral vein from the induction of anaesthesia for 48 hours after the end of surgery.

Results - The infusion of fenoldopam did not modify the haemodynamic parameters. We did not find episodes of hypotension and only in three patients we registered episodes of tachycardia, not requiring the suspension of the infusion. No other side-effect was noted.

Conclusion - The administration of fenoldopam, through an elastomeric pump, in patients undergoing renal tumorectomy is feasible through a peripheral vein access

Keywords: *fenoldopam, acute renal failure, elastomeric pump, peripheral vein, kidney.*

INTRODUZIONE

L'insufficienza renale perioperatoria costituisce un importante fattore determinante il prolungamento della degenza ospedaliera e un incremento della mortalità e della morbilità.

Il ruolo del fenoldopam come agente nefroprotettore è già stato suggerito in diverse situazioni nelle quali è possibile il realizzarsi di un deterioramento della funzione renale, come ad esempio, la chirurgia vascolare

e cardiaca (1-4). Due recenti meta-analisi hanno mostrato come il fenoldopam riduca la necessità di trattamento dialitico renale e incida positivamente sulla mortalità sia in pazienti "critically ill" (5) che in quelli sottoposti a chirurgia cardiovascolare (6).

Il fenoldopam è un dopamino agonista che esplica la sua azione selettivamente a livello dei recettori adrenergici DA1, la sua azione è quasi nulla o trascurabile a livello dei recettori DA2. Il recettore DA1 è localizzato a livello postsinaptico sul muscolo liscio renale, cardiaco, mesenterico e cerebrale, a livello renale il recettore è situato nel tubulo prossimale, nella midollare e nella corticale. Pertanto il fenoldopam è in grado di aumentare il flusso ematico renale e la

Corresponding author:

Tamara Quaranta
Dipartimento di Anestesia
Ville Turro - Ospedale San Raffaele
Via Stamira d'Ancona, 20 - 20157 Milano, Italy
E-mail: quaranta.tamara@hsr.it

filtrazione glomerulare senza che si verificano aumento della frequenza cardiaca o comparsa di tachiaritmie come può accadere con la dopamina. Il Fenoldopam esplica il suo effetto ipotensivo attraverso un decremento delle resistenze vascolari periferiche ed è approssimativamente sei volte più potente della dopamina nel produrre vasodilatazione renale. La natriuresi e la diuresi possono avvenire senza vasodilatazione, ciò sta ad indicare un sito d'azione a livello del tubulo renale prossimale. Gli effetti benefici del fenoldopam possono essere correlati ad un'altra proprietà del farmaco (ancora in studio), quale un effetto anti-infiammatorio descritto da Aravindan et al. (7).

In chirurgia urologica, oggi, sempre più spesso rispetto al passato, si preferisce in caso di neoplasie renali effettuare, quando possibile, un approccio conservativo effettuando interventi di tumorectomia o crioterapia renale in alternativa alla nefrectomia radicale. Numerosi studi hanno infatti dimostrato che vi è un rischio significativamente aumentato di nuova insorgenza di IRC in pazienti sottoposti a nefrectomia radicale rispetto a quelli sottoposti a nefrectomia parziale (8). Gli interventi di tumorectomia renale, siano essi laparotomici o laparoscopici, comportano un periodo di clampaggio dell'arteria renale e impongono all'anestesista la messa in atto di tutte le strategie nefroprotettive disponibili. La nefroprotezione è ancora più importante in pazienti monorene (su base congenita o chirurgica) o in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC). Al fine di prevenire il danno ischemico renale è necessario mantenere anzitutto un'ottimale volemia, inoltre si è soliti far ricorso a farmaci quali mannitolo, furosemide o dopamina a dosaggio renale sebbene non vi sia alcuna evidenza scientifica sulla loro efficacia.

Dal momento che i migliori benefici del fenoldopam sono stati ottenuti per somministrazioni prolungate, ci siamo proposti di

validare la sicurezza e l'efficacia di un sistema di infusione continua del fenoldopam che a differenza delle comuni pompe infusionali di uso intensivistico, fosse gestibile con maggiore facilità e sicurezza anche in un reparto chirurgico. Abbiamo scelto di utilizzare elastomeri a velocità fissa per infondere fenoldopam al dosaggio fisso di 0.1 gamma/kg/min in via venosa periferica, avviando l'infusione del farmaco subito dopo l'induzione dell'anestesia e proseguendola per le 48 h successive.

METODI

Nel nostro servizio di urologia presso la struttura Ospedale San Raffaele - Ville Turro vengono eseguiti circa 300 interventi annui di tumorectomia renale; quando possibile è privilegiata la tecnica laparoscopica o robotica.

L'intervento di tumorectomia renale prevede il clampaggio dell'arteria renale con una fase di ischemia calda il cui tempo massimo di sicurezza per evitare il danno renale dovrebbe essere di 30 minuti.

Nel caso in cui si preveda un tempo di clampaggio più lungo, il chirurgo provvede ad effettuare un'ischemia fredda portando la temperatura renale al di sotto di 20°.

Sono stati inclusi nello studio 20 pazienti consecutivi classe ASA 1-3 candidati ad interventi di tumorectomia renale mono o bilaterale condotti per via laparoscopica o laparotomica. Sono stati considerati criteri di esclusione gravi patologie cardiache (gravi deficit valvolari e coronarici), polmonari ed epatiche.

Dopo essere giunti nel blocco operatorio sono stati posizionati ai pazienti due accessi venosi di grosso calibro su cui si è avviata un'infusione di cristalloidi. Il monitoraggio in sala operatoria prevedeva la valutazione dell'ECG, della pressione arteriosa non cruenta, della pulsiossimetria periferica e

Tabella 1 - Schema di diluizione in soluzione fisiologica di una fiala di fenoldopam in funzione del peso corporeo del paziente.

Peso kg	Diluizione ml fisiologica
40	166,5
45	148
50	133
55	121
60	111,0
65	102,5
70	95,0
75	88,5
80	83
85	78
90	74
95	70
100	67
Formula $\gamma/\text{ml} = 0,1 \gamma/\text{kg}/\text{min} \times \text{Peso} \times 60$ velocità infusione 2 ml/h	

della diuresi. L'induzione dell'anestesia è avvenuta tramite somministrazione di tiopentone sodico 5-7 ml/kg, atracurium 0.5 mg/kg, fentanyl 2 mcg/kg.

Il mantenimento dell'anestesia è stato conseguito con l'erogazione di gas anestetico alogenato (sevoflurane o desflurane).

L'infusione di fenoldopam è avvenuta tramite pompa elastomerica ad un dosaggio fisso di 0.1 mcg/kg/min ottenuta attraverso una diluizione in soluzione fisiologica calcolata sulla base del peso del paziente (Tabella 1).

La somministrazione del farmaco è avvenuta tramite cannula venosa periferica subito dopo l'induzione dell'anestesia e il posizionamento del paziente ed è proseguita per 48 dopo il termine dell'intervento.

Si è mantenuta una perfusione di cristalloidi (6-8 ml/kg) e colloidi (3-4 ml/kg) mantenendo una PAM > 60 mmHg (se PAM < 60

Tabella 2 - Effetti collaterali prevedibili in seguito a somministrazione di fenoldopam con rispettiva incidenza nel gruppo di pazienti analizzati.

Effetti collaterali	Pazienti
1 Ipotensione	0
2 Tachicardia	3
3 Cefalea	0
4 Necessità dialisi	0
5 Arrossamento cutaneo	0
6 Ipokaliemia	0
7 Aritmie	0
8 Vomito	0
9 Vertigine	0
10 Crampi arti inferiori	0
11 Congestione nasale	0
12 Sindrome vaso-vagale	0
13 Fatica	0
14 Calo visivo	0
15 Dolori toracici aspecifici	0
16 Palpitazioni	0

mmHg per più di 10 min era prevista la sospensione del farmaco).

Durante l'intervento è avvenuto un monitoraggio ogni 15 minuti dei valori di frequenza cardiaca, pressione arteriosa non cruenta (sistolica, diastolica e media), saturimetria e diuresi.

Gli stessi parametri sono stati valutati nell'immediato post-operatorio ed in prima e seconda giornata con un intervallo di 2 ore. Sono state inoltre eseguite valutazioni dei valori di creatinemia sierica, creatinina clearance, potassiemia, sodiemia e calcemia nel giorno dell'intervento ed in prima e seconda giornata post-operatoria. Abbiamo anche ricercato la presenza di eventuali effetti collaterali connessi al possibile utilizzo del farmaco (Tabella 2).

Per ogni pazienti si è poi proceduto alla valutazione del danno renale sulla base della classificazione RIFLE (Tabella 3).

Tabella 3 - Schema di classificazione del danno renale RIFLE. Otto pazienti sono rientrati nella prima classe di danno renale (RISK). Soltanto due in quella FAILURE (con un paziente in questo caso monorene ed un altro con clampaggio e tumorectomia bilaterale).

	Glomerular Filtration Rate Criteria	Urinary Output Criteria	Pazienti
RISK	se crea 1.5x o GFR < 25 %	UO < 0.5 ml/kh/hr per 6 h	8
INJURY	se crea 2x o GFR < 50 %	UO < 0.5 ml/kh/hr per 12 h	0
FAILURE	se crea 3x o GFR < 75 %	UO < 0,3 ml/kg/h in 24 o anuria 12h	2
LOSS OF FUNCTION	perdita di funzione > 4 settimane	perdita di funzione > 4 settimane	0
END STAGE	perdita di funzione > 3 mesi	perdita di funzione > 3 mesi	0

RISULTATI

In nessuno dei 20 pazienti è stato necessario sospendere l'infusione di fenoldopam per insorgenza di ipotensione o di effetti collaterali. I 20 pazienti partecipanti allo studio (14 maschi, 6 femmine) sono stati sottoposti ad interventi di tumorectomia renale laparotomica (13) o laparoscopica (7). In tre casi la tumorectomia è stata bilaterale. Otto pazienti erano affetti da ipertensione arteriosa, quattro da diabete mellito, due da insufficienza renale cronica e tre risultavano essere monoreni ad inizio procedura.

I pazienti presentavano un'età media di 62 ± 9 anni, un peso di $80 \pm 15,3$ kg, un'altezza media $172 \pm 6,4$ cm. Il tempo di clampaggio e di ischemia renale è stato in media di $33 \pm 18,6$ minuti.

I parametri emodinamici sono rimasti stabili durante tutta l'infusione di fenoldopam. Non sono stati registrati episodi di ipotensione e soltanto in tre pazienti si sono verificati episodi di tachicardia non grave e non richiedente la sospensione del farmaco. Non sono stati registrati altri effetti collaterali (Tabella 2).

La diuresi è rimasta valida in tutti i pazienti durante la giornata dell'intervento e nelle prime due giornate post-operatorie. Soltanto in tre pazienti (o monorene o sottoposti a tumorectomia e a clampaggio bilaterale) è stato necessario stimolarla con furosemide.

In giornata 0 la diuresi media nelle 24 h è stata di $1,6 \pm 0,7$ ml/kg/h, in giornata 1 = $1,5 \pm 0,7$ ml/kg/h ed in giornata 2 = $1,5 \pm 0,6$ ml/kg/h. Si è assistito ad un incremento dei valori di creatininemia che si sono poi normalizzati entro la quinta giornata post-operatoria.

Abbiamo poi valutato la classificazione RIFLE per i diversi pazienti (Tabella 3). È importante sottolineare come i due pazienti in classe F (failure) siano rispettivamente un paziente monorene ed uno sottoposto a tumorectomia bilaterale.

DISCUSSIONE

Questo studio ha dimostrato, per la prima volta, la fattibilità della somministrazione per lunghi periodi del fenoldopam per via periferica e senza necessità di utilizzare una pompa siringa connessa ad una presa di corrente. Dal momento che il farmaco ha mostrato le sue migliori proprietà quando somministrato per lungo tempo, questa tecnica di somministrazione è particolarmente appetibile per i malati con o a rischio di insufficienza renale perioperatoria o periprocedurale che non hanno un accesso venoso centrale. Nella nostra casistica di 20 malati non sono stati osservati effetti collaterali (ipotensione) o problemi tecnici tali da indurre l'interruzione della somministrazione di fenoldopam postope-

ratoriamente a malati, sottoposti ad intervento urologico e a rischio di insufficienza renale operatoria.

Il peggioramento della funzione renale nell'immediato periodo post-operatorio è associato ad un aumento della mortalità e della morbilità.

Agenti farmacologici quali il mannitolo, la furosemide o la dopamina a dosaggio renale incrementano il flusso ematico renale ma non sono efficaci nel prevenire o trattare l'insufficienza renale acuta.

Il fenoldopam è un agonista selettivo dei recettori dopaminergici DA1; in questo modo attraverso la sua azione riesce a determinare una vasodilatazione renale senza provocare tachicardie o aritmie come può accadere con la dopamina.

Recenti meta-analisi hanno dimostrato la sua efficacia nel ridurre morbilità e mortalità in pazienti candidati ad interventi di chirurgia cardiovascolare o "critically ill". La review sistematica della letteratura ha mostrato come l'utilizzo del fenoldopam sia associato ad una minore permanenza in terapia intensiva oltre che ad una minore mortalità intraospedaliera in pazienti sottoposti ad intervento cardiovascolare (6).

Appare intuitivo come alcune forme di chirurgia urologica possano essere associate ad un peggioramento della funzione renale, fra queste in particolare le tumorectomie renali per il periodo di clampaggio dell'arteria renale e la conseguente ischemia. Questo è maggiormente valido per pazienti con insufficienza renale cronica o monoreni.

Inoltre alcuni studi hanno dimostrato come la stessa chirurgia laparoscopica possa essere associata ad un breve e reversibile peggioramento della funzione renale (per un compressione pneumatica sulle strutture dell'ilo renale o forse per una tendenza da parte dell'anestesista a garantire un minor riempimento volemico) (9-11).

Il fenoldopam è stato sempre adoperato tramite infusioni attraverso vie venose cen-

trali e con un costante monitoraggio in un ambiente protetto quale la terapia intensiva. Nei pazienti da noi studiati tale farmaco è stato somministrato attraverso un via periferica e mediante pompa elastomerica. Come indicato nella *tabella 1* il farmaco è stato diluito in modo tale che si potesse avere una concentrazione identica ed una stessa quantità di farmaco infusa nell'unità di tempo (0,1 mcg/kg/min) a prescindere dal peso del soggetto in studio.

Allo stesso modo tutti i pazienti sono stati ricoverati al proprio piano di degenza con un monitoraggio non invasivo (PA, ECG, SpO2) effettuato ogni due ore per le prime due giornate post-operatorie.

Scopo principale è stato perciò quello di validare una diversa via di somministrazione rapida, efficace, facilmente standardizzabile ma allo stesso modo altrettanto sicura e precisa di quelle tradizionali.

Il nostro primo end-point è stato perciò quello di verificare l'insorgenza di possibili effetti collaterali. In nessun paziente è stato necessario sospendere l'infusione del farmaco. L'unico effetto collaterale descritto in tre pazienti è risultato essere la tachicardia; in tutti i casi non così grave da compromettere l'equilibrio emodinamico del paziente. In tutti i pazienti si è avuto un mantenimento di una diuresi valida e soltanto in due casi è stato necessario stimolarla con furosemide. Gli aumenti di creatininemia e il calo della creatinina clearance osservabili nelle prime due giornate post-operatorie (*Tabella 2*) sono poi andati incontro ad una normalizzazione entro la quinta giornata in tutti i pazienti.

CONCLUSIONI

La somministrazione di fenoldopam tramite pompa elastomerica in pazienti candidati ad interventi di tumorectomia renale risulta sicura e di facile esecuzione.

REFERENCES

1. Bove T, Calabrò MG, Landoni G, et al. The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18: 442-445.
2. Landoni G, Bove T, Crivellari M, et al. Acute renal failure after isolated CABG surgery: six years of experience. *Minerva Anesthesiol* 2007; 73: 559-565.
3. Zangrillo A, Romano A, Landoni G, et al. Postoperative complications after coronary artery bypass grafting surgery. A comparison between the off pump and the on pump techniques. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21: 1-3.
4. Landoni G, Roberti A, Boroli F, et al. Mitral valve surgery and acute renal failure. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24: 100-101.
5. Landoni G, Biondi-Zoccai GGL, Tumlin JA, et al. Beneficial impact of fenoldopam in critically ill patients with or at risk for acute renal failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 56-68.
6. Landoni G, Biondi-Zoccai GGL, Marino G, et al. Fenoldopam reduces the need for renal replacement therapy and in-hospital death in cardiovascular surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 22: 27-33.
7. Aravindan N, Natarajan M, Shaw AD. Fenoldopam inhibits nuclear translocation of nuclear factor kappa B in a rat model of surgical ischemic acute renal failure. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 20: 179-186.
8. Huang WC, Levey AS, Serio AM et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 735-740.
9. Chiu AW, Chang LS, Birkett DH, et al. Changes in urinary output and electrolytes during gaseous and gasless laparoscopy. *Urological Research* 1996; 24: 361-366.
10. Holte K, Klarskov B, Christensen DS, et al. Liberal versus restrictive fluid administration to improve recovery after laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind study. *Annals of Surgery* 2004; 240: 892-899.
11. Gudmundsson FF, Viste A, Myking OL, et al. Effects of the aldosterone receptor antagonist potassium canrenoate on renal blood flow and urinary output during prolonged increased intraabdominal pressure (IAP) in pigs. *Surgical Endoscopy* 2004; 18: 1528-1534.