

Impatto sulla funzione renale dei diversi anticoagulanti orali in pazienti con fibrillazione atriale

Fino a pochi anni fa, gli antagonisti della vitamina K (AVK), costituivano l'unica opzione terapeutica per l'anticoagulazione orale a lungo termine in pazienti con fibrillazione atriale (FA). E' noto che alcuni pazienti trattati con AVK sono destinati a sviluppare nel tempo la cosiddetta "nefropatia legata al warfarin", poiché è stato dimostrato che questi farmaci, agendo sulla carbosilazione di alcune proteine della matrice extracellulare, sono in grado di promuovere la calcificazione nefrovascolare. Con l'avvento dei nuovi farmaci anticoagulanti orali (NAO), ugualmente efficaci nella prevenzione del cardioembolismo e più sicuri del warfarin in termini di rischio emorragico, è radicalmente cambiato l'approccio all'anticoagulazione nel paziente con FA, tanto che le linee guida internazionali ne raccomandano l'utilizzo al posto degli AVK (1). Dati recenti suggeriscono che i NAO possano essere associati a una migliore protezione della funzione renale rispetto al warfarin, probabilmente grazie al loro diverso meccanismo d'azione farmacologica: infatti, inibendo il fattore Xa e la trombina, entrambi attori del processo di flogosi vascolare, potrebbero in qualche misura svolgere un'azione protettiva sul glomerulo renale. Al fine di confermare questa ipotesi, un gruppo di ricercatori della Mayo Clinic ha condotto uno studio in cui è stato confrontato l'impatto sulla funzione renale, in termini di diminuzione del 30% della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR), raddoppio dei livelli sierici di creatinina, sviluppo di danno renale acuto (AKI) e di insufficienza renale cronica, di dabigatran, apixaban, rivaroxaban e warfarin. Utilizzando un vasto database amministrativo, in cui sono stati registrati i principali parametri della funzione renale, gli autori hanno identificato 9.769 pazienti con FA non valvolare, con anamnesi negativa per nefropatia, trattati con anticoagulanti orali tra il 1° ottobre 2010 e il 30 aprile 2016. I risultati, oggetto di recente pubblicazione su *Journal of American College of Cardiology* (3), hanno evidenziato che lo sviluppo di un danno renale è un evento molto frequente nei pazienti che assumono anticoagulanti a lungo termine: approssimativamente 1 su 4 pazienti della casistica ha mostrato un declino di almeno il 30% del eGFR e 1 su 7 ha avuto un episodio di AKI entro 2 anni dall'inizio della terapia. L'assunzione dei NAO, considerati globalmente, è stata associata a ridotti rischi di diminuzione significativa del eGFR (hazard ratio [HR]: 0,77), raddoppio dei livelli sierici di creatinina (HR: 0,62), sviluppo di AKI (HR: 0,68) rispetto a warfarin, a qualsiasi livello di intensità di anticoagulazione (INR <2, tra 2-3, >3). Confrontando singolarmente ciascun NAO con warfarin, dabigatran è stato associato a minori rischi di declino significativo del eGFR e sviluppo di AKI; rivaroxaban è stato associato al miglior impatto sulla funzione renale, con riduzione del rischio di tutti i parametri considerati; mentre per apixaban non è stata dimostrata una relazione favorevole con nessuno dei parametri considerati.

I risultati dello studio hanno in sostanza confermato, nell'ambito di un trial *ad hoc* e con dati del mondo reale, le evidenze provenienti da precedenti sottoanalisi degli studi registrativi dei NAO (3,4) a favore di un migliore impatto di questa classe di farmaci sulla funzione renale dei pazienti anticoagulati. Come espresso dagli stessi autori, questi dati hanno importanti ripercussioni sulla pratica clinica quotidiana. Innanzi tutto, lo sviluppo di nefropatia è un evento frequente nei pazienti che assumono anticoagulanti quindi è fondamentale che il medico prescrittore controlli periodicamente i parametri della funzione renale, a prescindere dalla necessità di rinnovo del piano terapeutico, ed anche in caso di terapia con warfarin, al fine di individuare i soggetti a rischio e adottare tempestivamente le misure necessarie (ad es, riduzione della dose o cambio classe di farmaco). In secondo luogo, nonostante le raccomandazioni delle linee guida siano molto chiare, attualmente il warfarin è ancora l'anticoagulante più prescritto: alla luce di queste evidenze, che aggiungono un altro tassello a favore del profilo di sicurezza dei NAO rispetto al warfarin, i medici dovrebbero essere ulteriormente spinti a considerare questa classe di farmaci come prima scelta per l'anticoagulazione.

Bibliografia:

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016;18:1609–1678.
2. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017; 21: 2621-2632.
3. Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2481–2493.
4. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. On-treatment outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban compared with warfarin: insights from ROCKET AF. *Circulation* 2016;134:37–47.