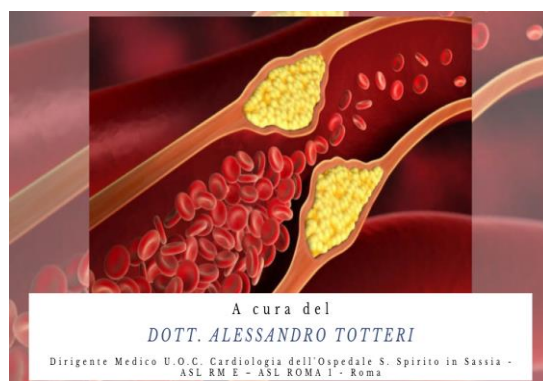


Il ruolo degli anticoagulanti nelle calcificazioni vascolari

NAO NEWS del 12 Gennaio



Appare ormai associato che le malattie cardiovascolari (MCV) rappresentano la principale causa di mortalità e morbilità nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC). In questi pazienti la presenza dei tradizionali fattori di rischio come l'ipertensione, il fumo, l'età, il diabete e la dislipidemia non spiegano completamente questa correlazione. Numerosi studi hanno dimostrato che in un'elevata percentuale di pazienti con IRC si rileva la presenza di calcificazioni vascolari e che queste si correlano con un maggiore impatto sulla mortalità per cause CV. Le calcificazioni vascolari in questi pazienti si riscontrano più frequentemente a carico della tonaca media, notoriamente ricca di collagene elastico, con il risultato di produrre un aumento della rigidità della parete vascolare e una riduzione della compliance, meccanismo alla base delle lesioni aterosclerotiche. Ulteriori studi hanno inoltre dimostrato l'elevata incidenza della fibrillazione atriale (FA) nei pazienti con IRC, sia in quanto IRC e MCV come sappiamo condividono numerosi fattori predisponenti questa aritmia e sia per l'incidenza maggiore della FA nella popolazione anziana. L'associazione tra FA e IRC produce comunque un aumento di mortalità del 3% rispetto ai pazienti in ritmo sinusale. Il rischio di stroke nei pazienti con IRC aumenta progressivamente con il peggioramento della funzione renale e segnatamente nei pazienti in emodialisi. Sappiamo che la terapia anticoagulante rappresenta allo stato attuale la migliore strategia di prevenzione degli eventi tromboembolici e dello stroke ischemico nei pazienti con FA. Peraltro, nei pazienti con IRC e FA, la terapia anticoagulante orale (TAO) è stata utilizzata in ritardo e con estrema cautela relativamente all'aumentato rischio emorragico (in particolare nei dializzati), e per la mancanza di studi randomizzati sul rapporto rischio/beneficio della TAO nella IRC. Inoltre numerose altre evidenze hanno dimostrato come l'utilizzo degli inibitori della vitamina K (VKI), come il warfarin, possano essere responsabili dell'aumento delle calcificazioni vascolari sistemiche. L'introduzione dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) sta superando questi ostacoli e questa terapia è sempre di più utilizzata anche nei pazienti con IRC. Non solo, ma come recentemente raccomandato dall'EHRA (European Heart Rhythm Association), l'impiego dei NAO è sempre maggiormente impiegato anche in situazioni di IRC avanzata, fino in situazioni di IRC in IV stadio. L'impiego dei NAO nei pazienti con IRC ha inoltre dimostrato un profilo di sicurezza adeguato rispetto ai VKI soprattutto per quello che riguarda l'incidenza di emorragie maggiori. Tutti i NAO attualmente utilizzati (Dabigatran, Apixaban,

Rivaroxaban ed Edoxaban) hanno dimostrato un profilo di sicurezza ed efficacia nei pazienti con FA non valvolare anche con eGFR ridotta. Una recente pubblicazione di L. Di Lullo et coll. indica come verosimilmente tra i NAO il Rivaroxaban sia quello maggiormente studiato nei pazienti con IRC e rappresenti forse il NAO ideale in questo contesto relativamente ad alcune caratteristiche peculiari del farmaco; in primis l'evidenza della doppia via di eliminazione con una significativa quota parte (63%) attraverso la via epatica. Non solo ma altri studi di confronto tra pazienti con normale funzione renale e IRC con valori di eGFR fino a 15 mL/min. hanno dimostrato come la farmacodinamica e la farmacocinetica di Rivaroxaban rimanga costante in tutte queste situazioni. Va inoltre considerato che presto sarà disponibile, come per altri NAO, un antidoto specifico per il farmaco (Andexanet) che è in grado di ridurre del 92% l'attività anti fattore Xa del farmaco.

L'altro aspetto indubbiamente ed estremamente interessante è costituito dalla dimostrazione che i pazienti trattati con inibitori del fattore Xa rispetto al warfarin presentino una minore incidenza e progressione delle calcificazioni valvolari e vascolari nella FA non valvolare associata a IRC. Questo particolare aspetto appare correlato, in modo proporzionale, alla riduzione dei livelli di proteina C-reattiva (PCR), in quanto l'inibizione del fattore Xa produce una riduzione dello stato flogistico cronico, in particolar modo nei pazienti IRC, che sostiene il deposito di calcio a livello valvolare e vascolare sistemico.

Con l'avvento dell'utilizzo clinico della TC coronarica, un ruolo importante nella diagnostica della malattia coronarica è rappresentato dal "calcium score index" che ha evidenziato una correlazione significativa tra la deposizione di calcio coronarico e la complessità ed estensione delle lesioni coronariche. "Last but not the least" recentemente l'utilizzo del Rivaroxaban è stato approvato, con adeguamento del dosaggio, nelle arteriopatie periferiche in associazione con ASA con risultati veramente clamorosi.

Studi futuri chiariranno se i NAO, soprattutto gli inibitori del fattore Xa, svolgeranno un fondamentale ruolo nella prevenzione e/o progressione delle calcificazioni vascolari/valvolari tipiche della malattia aterosclerotica. In particolare nella FA non valvolare associata alla IRC, dove l'impatto delle calcificazioni vascolari sistemiche è rilevante, il trattamento con i NAO appare veramente promettente. In questo contesto il Rivaroxaban, per alcune caratteristiche peculiari come la flessibilità del dosaggio, la mono somministrazione ed i presunti effetti pleiotropici, sembra essere il farmaco di scelta. Sono peraltro in corso diversi trial clinici randomizzati che faranno luce su questi interessanti aspetti.

A cura del:



Dott. Alessandro Totteri

Dirigente Medico di Cardiologia

U.O.C. Cardiologia Ospedale S. Spirito in Sassia

ASL RM E – ASL ROMA 1 – Roma

BIBLIOGRAFIA

- Di Lullo L, Ronco C et al: Rivaroxaban e malattia renale cronica: evidenze dal presente e prospettive future. *GTND* 2019; 1-7
- Steffel J, Verhamme P, et al: ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association
- Stuart M. Sprague: The Enigma of Vascular Calcifications. *Kidney Int Rep* (2020) 5, 2127–2129
- Wang et al. Cardiac valve calcification and risk of cardiovascular or all-cause mortality in dialysis patients: a meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders* (2018) 18:12
- Kalaimani Elango et al The Effects of Warfarin and Direct Oral Anticoagulants on Systemic Vascular Calcification: A Review. *Cells* 2021, 10, 773.