

FARMACI ANTIEMOSTATICI NELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA: AMICI O NEMICI?



Prof. Enrico Fiaccadori

Dipartimento di Clinica Medica
Nefrologia e Scienze della Prevenzione
Università degli Studi
Parma

✉ e-mail: enrico.fiaccadori@unipr.it

Pur in assenza di forti evidenze, l'utilizzo di farmaci anticoagulanti e/o antiaggreganti nei pazienti in emodialisi è elevato, con percentuali nell'ordine del 25-38% (1). Le indicazioni sono solitamente di tipo generale (fibrillazione atriale, protesi valvolari, ecc.), oppure possono rivestire caratteristiche di maggiore specificità (ad es. profilassi della trombosi dell'accesso vascolare) (2). Tali pazienti sono tuttavia considerati, classicamente, ad elevato rischio emorragico per la presenza di alterazioni dell'emostasi primaria, ed in effetti,

la somministrazione di anticoagulanti, antiaggreganti, o dell'associazione tra essi, sembra influenzare in misura significativa il rischio di eventi emorragici maggiori, aumentandolo rispettivamente di circa 4-6 volte rispetto a soggetti di controllo in dialisi, nei quali l'*incidence rate* di sanguinamenti in assenza di terapia antiemostatica è pari a circa 0.8 episodi/paziente/anno (3). È da sottolineare che, come d'altronde già noto, la localizzazione preferenziale rimane quella a carico del tratto gastroenterico, con 25 casi su 26 emorragie maggiori documentate (3). Un recente studio osservazionale ha inteso analizzare l'influenza della riduzione della funzione renale sulle dosi di anticoagulante orale (nel caso specifico il warfarin), sul controllo della terapia anticoagulante e sul rischio di complicanze emorragiche (4). Complessivamente sono stati considerati 565 pazienti, il 59.5% dei quali aveva funzione renale normale o CKD con eGFR >60 mL/min/1.73 m², il 31.2% CKD stadio III, ed il 9.4% con eGFR <30 (4). I soggetti con CKD severa richiedevano dosi inferiori di anticoagulante, anche dopo aggiustamento per fattori clinici (età, sesso, *intake* di vitamina K, ecc.) e genetici (genotipi CYP2C9 e VKORC1) noti per influenzare la risposta al warfarin; sempre nello stesso sottogruppo di pazienti il controllo della terapia anticoagulante (espresso come tempo trascorso all'interno del *range* terapeutico di INR) era più scadente, con un rischio più elevato di avere una scoagulazione eccessiva (INR >4); infine, il rischio di eventi emorragici maggiori era di almeno due volte rispetto a quello dei soggetti con funzione renale normale, o CKD di grado lieve (hazard ratio 2.4). I dati dello studio sono importanti e ragionevolmente generalizzabili, in quanto ottenuti per la prima volta in una *coorte* di pazienti nei quali erano ben rappresentati soggetti con gradi diversi di riduzione della funzione renale, escludendo quelli in dialisi. I risultati documentano come la funzione renale possa rappresentare un fattore interferente importante in una percentuale di pazienti maggiore rispetto a quanto in precedenza ritenuto. Per tale motivo non è probabilmente corretto estrapolare ai pazienti con CKD i risultati dei *trials* sulla terapia anticoagulante ottenuti in soggetti con funzione renale normale, in quanto il rapporto rischi/benefici potrebbe essere differente. Gli Autori suggeriscono tuttavia che, in presenza di chiare indicazioni all'anticoagulante, è da evitare il nichilismo terapeutico, iniziando invece la terapia anticoagulante a dosi minori, e con un monitoraggio più stretto, al fine di assicurare il raggiungimento di valori in *range* terapeutico di INR per il maggior tempo possibile. Vista l'importanza della regolarità nell'assunzione dell'anticoagulante, e quindi della *compliance* del paziente, una indicazione particolarmente interessante può derivare anche da un altro lavoro recente nel quale è stato valutato il profilo di sicurezza e l'efficacia (tempo all'interno del *range* terapeutico di INR) di uno schema posologico con warfarin tri-settimanale (farmaco somministrato al termine del trattamento sostitutivo) in un gruppo di soggetti con ESRD in dialisi e scarsa aderenza alla terapia. Lo studio, che aveva come fondamentale punto di partenza le caratteristiche farmacocinetiche del warfarin (emivita 36-42 ore), ha dimostrato come il gruppo che assumeva il warfarin in tre dosi settimanali, pur con una differenza minima di dosaggio settimanale (26±19 vs 23±12 mg), si caratterizzasse in realtà per una percentuale di tempo nel *range* di INR terapeutico significativamente maggiore, e per una più bassa incidenza di episodi di eccessiva scoagulazione (INR >4), a parità di complicanze emorragiche. In definitiva, una maggiore attenzione alla farmacocinetica potrebbe contribuire sensibilmente a migliorare il profilo di sicurezza ed efficacia degli anticoagulanti nei pazienti con insufficienza renale cronica.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Miller LM, Hopman WM, Garland JS, Yeates KE, Pilkey RM. Cardioprotective medication use in hemodialysis patients. *Can J Cardiol* 2006; 22: 755-60.
2. Dixon BS, Beck GJ, Vazquez MA, et al.; DAC Study Group. Effect of dipyridamole plus aspirin on hemodialysis graft patency. *N Engl J Med* 2009; 360: 2191-201.
3. Holden RM, Harman GJ, Wang M, Holland D, Day AG. Major bleeding in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 105-10.
4. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 912-21.
5. Sood MM, Rigatto C, Buetti J, et al. Thrice weekly warfarin administration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3162-7.