

# TERAPIA DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE NEI PAZIENTI DIALIZZATI: RUOLO DEGLI ANTICOAGULANTI ORALI

## Il punto di vista del cardiologo

**Stefano Lucreziotti, Federico Lombardi**

Cardiologia, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Azienda Ospedaliera "San Paolo", Università degli Studi, Milano

### Riassunto

*La fibrillazione atriale è associata ad un elevato tasso di eventi tromboembolici, prevalentemente a carico del distretto vascolare cerebrale.*

*La terapia anticoagulante orale ha dimostrato di essere efficace nella prevenzione di tali eventi, ma presenta alcuni limiti e comporta un rischio non trascurabile di complicanze emorragiche.*

*Al fine di superare i limiti della terapia anticoagulante orale, sono state testate anche strategie farmacologiche alternative.*

*La scelta della terapia antitrombotica nella fibrillazione atriale deve tenere in considerazione il rischio tromboembolico del singolo paziente e le specifiche caratteristiche dei diversi farmaci.*

*Un valido supporto per la gestione della terapia antitrombotica è rappresentato dalle linee guida che si basano su indici per la stratificazione del rischio tromboembolico.*

*Il presente articolo affronterà le tematiche della stratificazione del rischio tromboembolico e delle diverse terapie antitrombotiche, con alcuni cenni ai possibili sviluppi futuri.*

### Treatment of atrial fibrillation in dialyzed patients: the role of oral anticoagulants. The cardiologist's point of view

*Atrial fibrillation is associated with an increased thromboembolic risk, mainly in the cerebral vascular district. Oral anticoagulant therapy has been demonstrated to be effective in the prevention of thromboembolic events; however, it has some limitations and a relevant bleeding risk. In order to overcome the limits of oral anticoagulant therapy, other antithrombotic strategies have been tested. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation must be tailored according to the thromboembolic risk of the single patient and the specific characteristics of the different drugs. Clinicians are supported in their decisions regarding antithrombotic therapy by the current practice guidelines, which are based on different risk indices. This paper will discuss the issues of thromboembolic risk stratification and the different options of antithrombotic strategies, including possible future alternatives. (G Ital Nefrol 2010; 27: 222-9)*

Conflict of interest: None

### ✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Stefano Lucreziotti

U.O. Cardiologia

Azienda Ospedaliera "San Paolo"

Via A. di Rudinì 8

20142 Milano

e-mail:

stefano.lucreziotti@ao-sanpaolo.it

### Parole chiave:

Fibrillazione atriale,  
Terapia antiaggregante,  
Terapia anticoagulante,  
Tromboembolia

### Key words:

Atrial fibrillation,  
Antiplatelet therapy,  
Anticoagulation,  
Thromboembolism

## INTRODUZIONE

La fibrillazione atriale (FA) è un'aritmia caratterizzata da un'attivazione caotica delle cellule atriali con conseguente perdita di un'attività contrattile efficace. La risposta ventricolare è grossolanamente irregolare e, in pazienti non trattati e con una normale conduzione del nodo atrio-ventricolare, la frequenza si attesta normalmente sopra i 100 battiti/m. La tachiaritmia e la perdita del contributo atriale possono determinare un deterioramento emodinamico, soprattutto in pazienti con cardiopatie organiche. Tuttavia, la complicanza più temibile e più frequente di questa aritmia è l'embolia sistemica, favorita dalla stasi ematica a livello dell'atrio sinistro (AS) e dell'auricola atriale sinistra (AAS). Per questo motivo il paziente in FA deve essere sottoposto ad una terapia antitrombotica a lungo termine per la scelta della quale il medico fa abitualmente riferimento alle Linee Guida delle principali Società Scientifiche.

## EPIDEMIOLOGIA

Il peso sociale della FA è rilevante, in termini di prevalenza, di costi per la comunità, di mortalità e di rischio di complicanze non fatali e comunque gravi (1).

Si stima che 4.5 milioni di individui in Europa abbiano avuto almeno un episodio di FA (2), con una crescita pari a circa il 60% nel numero di ospedalizzazioni negli ultimi 20 anni (3).

La FA si riscontra in tutte le fasce di età, ma i soggetti anziani risultano esserne particolarmente esposti, come dimostrato dai dati di prevalenza negli ultrasessantacinquenni (5-6%) (4), con una crescita esponenziale fino all'ottava decade di vita (1).

La FA è più frequente nei soggetti con malattia cardiovascolare nota o misconosciuta e in quelli con una storia di ipertensione arteriosa ed è

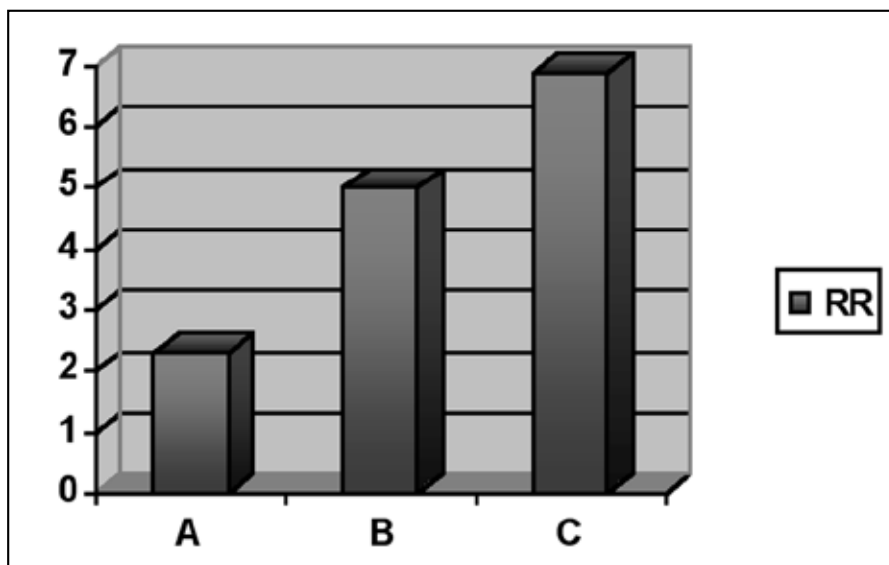


Fig. 1 - Rischio relativo di ictus in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare rispetto a individui senza fibrillazione atriale. Dati estrapolati dagli studi Framingham (A), Regional Heart Study (B) e Whitehall (C) (7, 8).

un fattore di rischio indipendente di morte e di incidenti cerebrovascolari (4, 5).

L'entità di tale rischio è estremamente variabile perché dipende dalla eventuale presenza di una cardiopatia organica e dalla gravità di questa, oltre che dall'eziologia dell'aritmia (valvolare vs non valvolare), tanto che tra i pazienti con FA, l'associazione con una valvulopatia reumatica incrementa il rischio di ictus di 5 volte (6).

Nei pazienti con FA non valvolare, il tasso annuale di nuovi eventi cerebrovascolari è circa 5%, con un rischio 2-7 volte maggiore rispetto agli individui in ritmo sinusale (1, 7, 8) (Fig. 1).

Inoltre, la tomografia computerizzata del cervello documenta la presenza di lesioni ipodense, espressioni di pregressi infarti cerebrali nel 26% dei pazienti con FA non valvolare (9).

## FISIOPATOLOGIA DEL TROMBOEMBOLISMO

La fisiopatologia dei fenomeni tromboembolici nella FA è complessa e multifattoriale. La causa più

frequente di ictus cerebrali è l'embolia proveniente dall'AS/AAS. In un quarto circa dei casi, tuttavia, la causa è una trombosi a livello del circolo cerebrale o un'embolia proveniente da una fonte diversa (prevalentemente materiale aterotrombotico dell'aorta ascendente) (10, 11).

La formazione del trombo a livello dell'AS/AAS è facilitata dalla stasi ematica e dallo stato di ipercoagulabilità che si riscontrano nella FA.

La bassa velocità di flusso, conseguente alla perdita di una attività contrattile atriale efficace, è un fattore di rischio importante, soprattutto se protratta per oltre 48 ore (12-15). Dopo una cardioversione a ritmo sinusale, persiste uno stato di *stunning* atriale per 3-4 settimane, per cui, in questo periodo, il paziente deve essere ancora trattato con anticoagulanti perché è a rischio di eventi tromboembolici (16).

Alcune evidenze, inoltre, suggeriscono che, nei pazienti con FA, i fenomeni tromboembolici siano favoriti anche da un'attivazione della cascata della coagulazione e dell'attività piastrinica, mentre è dubbio il ruolo di una eventuale disfunzione endoteliale (17-20).

**TABELLA I - CHADS<sub>2</sub> STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO (22, 23)****Punteggio di rischio: 2**

Pregresso ictus o TIA

**Punteggio di rischio: 1**

Età &gt;75 anni

Ipertensione arteriosa

Diabete mellito

Scompenso cardiaco o ridotta FE

TIA: transient ischemic attack. FE: frazione d'eiezione.

**TABELLA II - FATTORI DI RISCHIO PER ICTUS IN PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE (1)**

Rischio basso	Rischio moderato	Rischio elevato
Sesso femminile	Età ≥75 anni	Pregresso ictus, TIA o embolia sistemica
Età 65-74 anni	Ipertensione arteriosa	Stenosi mitralica
Malattia coronarica	Scompenso cardiaco	Protesi valvolare
Tireotossicosi	FE ≤35%	
	Diabete mellito	

FE: frazione d'eiezione. TIA: transient ischemic attack.

**STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO E TERAPIA ANTITROMBOTICA**

La scelta della terapia antitrombotica nella FA è spesso difficile, principalmente per due motivi:

- 1) il rischio tromboembolico è estremamente variabile nella popolazione generale e difficile da stimare nel singolo paziente;
- 2) la terapia anticoagulante orale (TAO), che risulta essere la più efficace nel ridurre il rischio di complicanze tromboemboliche, presenta numerosi inconvenienti ed effetti collaterali (21).

È necessario, quindi, identificare i pazienti che possono trarre un effettivo beneficio dalla TAO, distinguendoli dai pazienti quelli a basso rischio, i quali possono ricevere una terapia meno aggressiva ed evitare un non trascurabile ed inutile rischio emorragico.

Proprio per questo motivo, sono stati condotti studi che hanno analizzato l'impatto di diversi parametri sul rischio di ictus o di embolia sistemica, con risultati non sempre univoci. È emersa una correlazione significativa con numerose variabili cliniche (pregresso ictus o attacco ischemico transitorio [*transient ischemic attack*, TIA], età avanzata, sesso femminile, storia di ipertensione arteriosa, diabete mellito, malattia coronarica, scompenso cardiaco) e strumentali (ridotti indici di funzione sistolica del ventricolo sinistro, AS dilatato, trombo, eco contrasto spontaneo o ridotta velocità di flusso in AAS, placche ateromasiche in aorta toracica).

Utilizzando questi parametri, sono stati proposti e pubblicati diversi indici di rischio per identificare in maniera rapida i pazienti candidabili alla TAO; tra questi ci sono il Framingham e il CHADS<sub>2</sub> (*Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes,*

*Stroke* [doppio rischio]) (22, 23).

Il CHADS<sub>2</sub> è basato su un sistema a punti che permette di stimare in maniera abbastanza precisa il rischio di ictus (Tab. I): per esempio i pazienti con FA non-valvolare che non rientrano in nessuna delle variabili di rischio (CHADS<sub>2</sub> score: 0) presentano un rischio di ictus pari a circa 2%/anno, mentre i pazienti nella massima categoria di rischio (CHADS<sub>2</sub> score: 6) presentano un rischio annuo di ictus superiore al 18% (1).

Diversamente dagli indici di rischio, che si limitano a fornire una stima approssimativa del rischio tromboembolico, le Linee Guida indirizzano il clinico in altre fasi della gestione globale del paziente, tra le quali la scelta della terapia (1, 24).

Le Linee Guida che comunemente vengono seguite sono quelle dell'*American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology* che, diversamente dal sistema a punti del CHADS<sub>2</sub>, considerano tre gruppi di variabili di rischio tromboembolico (Tab. II) (1).

Il rischio elevato corrisponde approssimativamente ad una classe CHADS<sub>2</sub> ≥2, il rischio intermedio ad una classe CHADS<sub>2</sub>: 1 e il rischio basso ad una classe CHADS<sub>2</sub>: 0.

Sulla base di questa stratificazione del rischio tromboembolico, vengono forniti suggerimenti per la terapia antitrombotica (Tab. III).

Al fine di ridurre al minimo il rischio di sanguinamenti senza inficiare l'efficacia della TAO si consiglia un INR (*International Normalized Ratio*) compreso tra 2.0 e 3.0, mentre per i pazienti con protesi valvolari meccaniche l'INR minimo dovrebbe essere 2.5 (*range* 2.5-3.5) (1).

Le Linee Guida sottolineano la scarsa utilità della TAO in pazienti a basso rischio di eventi cerebrovascolari (<2%/anno), 100 dei quali dovrebbero essere trattati per prevenire un evento ogni anno (25); la terapia antiaggregante è una valida opzione in questo gruppo di pazienti, anche per la sua impareggiabile

**TABELLA III - TERAPIA ANTITROMBOTICA IN PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE (1)**

Categoria di rischio	Terapia raccomandata
Nessun fattore di rischio	Aspirina 81-325 mg al giorno
Un fattore di rischio moderato	Aspirina 81-325 mg al giorno o warfarin (INR 2.0-3.0)
Un fattore di rischio elevato o più di un fattore di rischio moderato	Warfarin (INR 2.0-3.0)*

\*INR >2.5 se protesi meccanica. INR: international normalized ratio.

maneggevolezza.

Anche se il rischio tromboembolico nel *flutter* atriale potrebbe essere lievemente inferiore rispetto alla FA, le Linee Guida attuali raccomandano di seguire gli stessi protocolli di TAO, finché non siano disponibili dati più specifici (1).

Non ci sono differenze di trattamento nei diversi pattern di FA (parossistica, permanente, persistente), pertanto, anche pazienti a rischio e con sporadici parossismi di FA devono essere trattati (1).

È noto che la realtà dei grandi *trial* clinici spesso si discosta da quella del "mondo reale", tuttavia, l'efficacia della TAO è stata confermata anche nella pratica clinica quotidiana, dove ha dimostrato di ridurre la mortalità e il rischio di ictus ischemico, a spese di un modesto, seppur significativo, incremento di emorragie maggiori (26).

### QUANDO INIZIARE/CONTINUARE/SOSPENDERE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE NEI PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE?

La decisione di iniziare la TAO è spesso difficile e controversa perché il bilancio tra beneficio e rischio non è sempre chiaro. Nella pratica clinica quotidiana sono comuni situazioni *borderline* che impongono un'attenta valutazione delle Linee Guida e degli indici di rischio.

Malgrado la indiscussa utilità dei diversi schemi per la stratificazione del rischio tromboembolico, ci sono alcune aree di incertezza che coinvolgono, per esempio, i pazienti con un rischio moderato (rischio di ictus compreso tra 3 e 5% all'anno). Gli esperti si dividono su quale possa essere la migliore profilassi antitrombotica in questo gruppo di pazienti e la pratica clinica condivisa è quella di pesare con particolare attenzione i rischi e i benefici della TAO, tenendo in considerazione l'alternativa con antiaggreganti e rivalutando nel tempo l'indicazione all'una o all'altra strategia terapeutica.

La TAO è indiscutibilmente associata ad un maggior rischio di eventi emorragici maggiori, intra ed extra-cranici rispetto al placebo (27).

Il rischio di sanguinamenti è proporzionale all'intensità della coagulazione ed è associato ad altri fattori come la concomitante terapia con aspirina o FANS, farmaci che, sono gastrolesivi, interferiscono con la funzione piastrinica e, ad alte dosi, inibiscono la sintesi di fattori della coagulazione (21).

Alcune variabili cliniche o comorbidità (età avanzata, storia di ictus, insufficienza renale cronica), aumentano contemporaneamente il rischio emorragico e quello trombotico (21), rendendo difficile la gestione della TAO.

L'età avanzata può essere considerata il paradigma di tali situazio-

ni. Per esempio nello studio SPAF II (28), che ha confrontato la terapia con warfarin a quella con aspirina in pazienti con FA, la maggiore efficacia del warfarin è risultata essere quasi completamente annullata dall'elevato tasso di emorragie cerebrali, in particolare negli anziani (>75 anni) e nelle situazioni di scagulazione più marcata (INR >3.0).

Di conseguenza, i pazienti anziani, che sarebbero candidati ideali alla TAO, anche per la frequente associazione con altri fattori di rischio trombotico, sono spesso non adeguatamente trattati.

In effetti, la decisione di iniziare e proseguire la TAO negli anziani è estremamente delicata e devono essere considerati molteplici aspetti medici, familiari e sociali. Se si opta per la TAO, si impone un controllo rigoroso dell'INR e di potenziali fattori scatenati di eventi emorragici, come le puntate ipertensive ed i traumi da caduta accidentale.

L'indicazione a proseguire la TAO viene spesso messa in discussione anche a seguito di sanguinamenti, spontanei o secondari a traumi.

In alcuni casi, soprattutto se il paziente non è strettamente seguito da familiari, la terapia antiaggregante potrebbe fornire un ragionevole compromesso.

Un'altra situazione che sempre più spesso impone una rivalutazione della TAO è la necessità di eseguire procedure invasive, urgenti o elettive.

Anche in questo contesto le diverse opzioni devono essere valutate alla luce del rapporto tra rischio emorragico, intrinseco alla procedura, e rischio tromboembolico conseguente alla sospensione/riduzione della TAO. La gestione della TAO e l'eventuale sostituzione con altri farmaci anticoagulanti viene trattata nelle Linee Guida per la gestione del paziente a rischio di eventi cardiovascolari nell'ambito della chirurgia non cardiaca (29). In pazienti a basso rischio trombotico la TAO può essere sospesa; all'estre-

mo opposto troviamo quei pazienti che si sottopongono a interventi con basso rischio emorragico (es: cataratta) che possono proseguire la TAO (29). La maggioranza di pazienti, però, si trova in un'ampia zona grigia, con rischio trombotico ed emorragico elevati e difficile gestione della TAO.

Per questi pazienti si possono applicare le raccomandazioni dell'*Italian Federation of Centers for the Diagnosis of Thrombosis and Management of Antithrombotic Therapy* (30) che prevedono la sospensione della TAO e la temporanea sostituzione con Eparina non frazionata o con Eparine a basso peso molecolare con modalità che tengono in considerazione il rischio individuale del paziente (Tab. IV).

#### LIMITI DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE

Oltre al già citato rischio emorragico, la TAO presenta il limite di una stretta finestra terapeutica che impone frequenti controlli dell'attività anticoagulante.

La marcata variabilità della relazione dose-risposta terapeutica degli antagonisti della vitamina K dipende da fattori genetici, endogeni (disfunzione epatica, alterazioni della flora batterica intestinale) ed esogeni (dieta, apporto di alcol, interazione con altri farmaci) che possono influenzarne la farmacocinetica e la farmacodinamica (21).

Inoltre, una fetta considerevole di pazienti candidati alla TAO presenta controindicazioni come l'anemia severa, la gravidanza, il decadimento cognitivo, l'ipertensione arteriosa non controllabile dalla terapia, una precedente emorragia cerebrale, la predisposizione a traumi.

Molti pazienti non accettano di buon grado una terapia che impone frequenti controlli e notevoli limitazioni della qualità di vita, pur essendo consapevoli che è una terapia salvavita e che riduce il rischio

**TABELLA IV - GESTIONE DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE NEL PERIODO PERIOPERATORIO IN BASE ALLE INDICAZIONI DELLA ITALIAN FEDERATION OF CENTERS FOR THE DIAGNOSIS OF THROMBOSIS AND MANAGEMENT OF ANTITHROMBOTIC THERAPY (30)**

Interrompere TAO 5 giorni prima della procedura

Iniziare LMWH s.c.\* o UFH e.v. 4 giorni prima della procedura se TAO con acenocumarolo e 3 giorni prima della procedura se TAO con warfarin

Ultima dose di LMWH s.c.\* 12 h prima della procedura; interruzione dell'infusione di UFH 4 h prima della procedura

Rimandare la procedura se INR >1.5

Iniziare la somministrazione di LMWH s.c.\* o UFH e.v. 1-2 giorni dopo la procedura, in base all'emostasi

Iniziare la TAO 1-2 giorni dopo la procedura con un incremento del 50% della dose abituale nei primi 2 giorni, in base all'emostasi

Interrompere la somministrazione di LMWH s.c.\* o UFH e.v. quando l'INR è tornato nel range terapeutico

\*1 volta al giorno se basso rischio tromboembolico, 2 volte al giorno se alto rischio tromboembolico. TAO: terapia anticoagulante; INR: international normalized ratio; LMWH: low molecular weight heparin; UFH: unfractionated heparin

di eventi gravemente disabilitanti, come l'ictus.

Questi motivi giustificano la ricerca di farmaci alternativi alla TAO, che garantiscano una pari efficacia e una sicurezza maggiore, con un utilizzo accessibile a una percentuale maggiore di pazienti.

#### QUALI SONO LE TERAPIE ALTERNATIVE ALLA TERAPIA ANTICOAGULANTE NEI PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE?

Diverse terapie antitrombotiche sono state considerate come alternative ai farmaci antagonisti della vitamina K, in particolare la terapia con antiaggreganti piastrinici che presenta l'indiscutibile vantaggio di una dose giornaliera fissa oltre che un minore rischio di effetti collaterali.

Negli ultimi anni la ricerca farmacologica ha puntato decisamente su farmaci anticoagulanti alternativi agli antagonisti della vitamina K, valutati in pazienti con FA, ma anche in altri contesti, come il tromboembolismo venoso.

#### ASPIRINA VS TERAPIA ANTICOAGULANTE

Diversi studi hanno valutato la sicurezza e l'efficacia dell'aspirina nella FA, sia in prevenzione primaria, sia in prevenzione secondaria. Una meta-analisi di 16 studi randomizzati (25) relativi a diverse strategie antitrombotiche nella FA, che ha raccolto dati su quasi 10000 pazienti, ha dimostrato una riduzione di rischio relativo di ictus del 22% nel gruppo aspirina rispetto al gruppo placebo. La TAO è risultata maggiormente efficace (36% di riduzione di rischio relativo rispetto all'aspirina), ma la differenza variava considerevolmente in base al profilo di rischio dei pazienti. Inoltre, l'aspirina sembrava essere maggiormente efficace nella prevenzione degli ictus non cardioembolici rispetto agli ictus cardioembolici (più invalidanti).

In conclusione, i dati provenienti da studi randomizzati e da diverse meta-analisi, relativi a pazienti con FA, dimostrano una superiorità della

TAO rispetto alla terapia con aspirina nella prevenzione dell'ictus, con una differenza che è più accentuata nei pazienti ad alto rischio (1, 21, 27). La terapia con aspirina, tuttavia, comporta un minore rischio di emorragie maggiori.

### TERAPIA ANTIAGGREGANTE PIASTRINICA IN ASSOCIAZIONE A TERAPIA ANTICOAGULANTE VS TERAPIA ANTICOAGULANTE

Il razionale dell'associazione di aspirina e TAO si fonda su 2 presupposti:

1) che una dose ridotta e fissa di TAO, in associazione all'aspirina, possa ridurre il rischio emorragico, senza una sostanziale riduzione dell'efficacia;

2) che una strategia *standard* di TAO (in base all'INR) in associazione all'aspirina riduca l'incidenza di ictus in pazienti ad alto rischio.

In generale, i risultati degli studi finora condotti non hanno soddisfatto le aspettative, sia per l'inefficacia del regime "*low-dose*" (31, 32), sia per l'eccesso di eventi emorragici nel regime "*standard-dose*" (33).

Lo studio NASPEAF ha dimostrato una superiore efficacia della combinazione di TAO con il farmaco antiplastrinico Triflusal rispetto alla sola TAO (34), nei pazienti in FA appartenenti a diverse fasce di rischio.

I dati a nostra disposizione sull'efficacia della terapia combinata non sono stati giudicati completamente convincenti, pertanto, in pazienti che vanno incontro a recidive di eventi tromboembolici nonostante la TAO a dosaggio *standard*, gli esperti suggeriscono di incrementare il dosaggio della TAO, mantenendo l'INR tra 3.0 e 3.5, piuttosto che aggiungere un farmaco antiplastrinico (1).

### ALTRI ANTIPIASTRINICI

Nello Studio Italiano Fibrillazione Atriale (SIFA), la TAO è stata confrontata con l'Indobufene (100/200 mg due volte al giorno) in un gruppo di 916 pazienti con recente evento cerebrovascolare (35). Non sono emerse differenze significative nell'*endpoint* combinato ictus ischemico o emorragico non fatale, embolia sistemica o polmonare, infarto miocardico e morte per causa vascolare.

I dati sull'efficacia e sulla sicurezza dell'Indobufene derivano da un unico studio, inoltre l'Indobufene non è disponibile su tutti i mercati e non sono disponibili studi di confronto con l'aspirina.

Tenendo sempre presenti questi limiti, l'Indobufene può essere considerato un'alternativa alla TAO in alcuni sottogruppi di pazienti con FA.

### ASSOCIAZIONE DI ASPIRINA E CLOPIDOGREL VS TERAPIA ANTICOAGULANTE E VS ASPIRINA

Lo studio "*atrial fibrillation clopidogrel trial with ibesartan for prevention of vascular events*" (ACTIVE) ha valutato la doppia terapia antiaggregante (aspirina e clopidogrel) nella prevenzione degli eventi tromboembolici in pazienti con FA.

L'ACTIVE-W ha confrontato la doppia terapia antiaggregante con la TAO, dimostrando la superiorità di quest'ultima in pazienti con diversi profili di rischio, a spese di un maggior numero di eventi emorragici (36, 37).

In pazienti con controindicazioni alla TAO, l'aggiunta di clopidogrel alla terapia con aspirina ha dimostrato di ridurre il rischio di eventi tromboembolici a spese di un incremento di eventi emorragici, prevalentemente a livello gastrointestinale, con una sostanziale equivalenza di eventi avversi globali nei due gruppi (studio ACTIVE-A) (38).

### NUOVI ANTICOAGULANTI

L'inibitore del fattore Xa Idraparinux è stato confrontato con la terapia con antagonisti della vitamina K nello studio AMADEUS (39): il braccio Idraparinux, 2.5 mg sottocute, una volta a settimana, ha dimostrato una non inferiorità rispetto alla TAO in termini di efficacia, a spese di un incrementato numero di sanguinamenti maggiori. Lo studio BOREALIS-AF, attualmente in corso, dovrà valutare se questo limite può essere superato da un aggiustamento di dose nei pazienti anziani e con ridotta funzione renale, anche se rimane il problema dell'assenza di un antidoto in un farmaco con una lunga emivita.

L'inibitore diretto della trombina Ximelagatran è stato ritirato dal commercio in seguito ai risultati degli studi SPORTIF III e SPORTIF V condotti in pazienti con FA ad alto rischio tromboembolico (40, 41): i dati cumulativi dei due studi dimostrano infatti una riduzione del 16% dell'*endpoint* combinato ictus, embolia sistemica, emorragie maggiori, morte nel braccio Ximelagatran, dove è stato riscontrato però un incremento significativo delle trasaminasi nell'8% dei pazienti.

Risultati più incoraggianti derivano dallo studio RE-LY che ha confrontato la terapia con warfarin con due dosaggi dell'inibitore diretto della trombina Dabigatran, somministrato per via orale (42). Il dosaggio minore (110 mg/die) ha dimostrato di ridurre il rischio di complicanze emorragiche rispetto al warfarin, a parità di efficacia antitrombotica, mentre il dosaggio maggiore (150 mg/die) era associato ad un minor rischio di eventi tromboembolici, con un rischio emorragico paragonabile a quello del warfarin.

Attualmente sono in corso due studi di confronto tra la terapia con antagonisti della vitamina K e gli antagonisti orali del fattore Xa Rivaroxaban e Apixaban: il ROCKET-

AF e l'ARISTOTELE. L'Apixaban verrà anche confrontato con l'aspirina nei pazienti con FA che non possono assumere la TAO (studio AVERROES).

## CONCLUSIONI

La TAO costituisce il presidio terapeutico di prima scelta per la prevenzione degli eventi tromboembolici nei pazienti con FA. Esistono

alternative terapeutiche, applicabili principalmente a pazienti a basso rischio tromboembolico o non candidabili alla TAO per motivi diversi.

Le Linee Guida forniscono un valido ausilio per la stratificazione del rischio e per la scelta della terapia antitrombotica più idonea per il singolo paziente, anche se esistono ancora alcune aree di incertezza.

Sono attualmente in corso alcuni studi relativi a farmaci anticoagu-

lanti alternativi alla TAO, che potrebbero superare alcuni limiti di quest'ultima e facilitare il medico nella scelta della terapia anticoagulante più idonea per ogni singolo paziente.

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. Task Force on Practice Guidelines, American College of Cardiology/American Heart Association; Committee for Practice Guidelines, European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *Eur Heart J* 2006; 27: 1979-2030.
2. Feinberg WM, Cornell ES, Nightingale SD, et al. Relationship between prothrombin activation fragment F1.2 and international normalized ratio in patients with atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke* 1997; 28: 1101-6.
3. Friberg J, Buch P, Scharling H, Gadsbøll N, Jensen GB. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology* 2003; 14: 666-72.
4. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74: 236-41.
5. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002; 113: 359-64.
6. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-8.
7. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McMamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983; 106: 389-96.
8. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987; 1: 526-9.
9. Feinberg WM, Seeger JF, Carmody RF, Anderson DC, Hart RG, Pearce LA. Epidemiologic features of asymptomatic cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2340-4.
10. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F, Kappenberger L. Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology* 1990; 40: 1046-50.
11. Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, Feinberg WM, Hart RG, Anderson DC. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Neurology* 1993; 43: 32-6.
12. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, Ammash NM. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 452-9.
13. Manning WJ, Silverman DI, Waksmanski CA, Oettgen P, Douglas PS. Prevalence of residual left atrial thrombi among patients with acute thromboembolism and newly recognized atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2193-8.
14. Manning WJ, Leeman DE, Gotch PJ, Come PC. Pulsed Doppler evaluation of atrial mechanical function after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 617-23.
15. Grimm RA, Stewart WJ, Maloney JD, et al. Impact of electrical cardioversion for atrial fibrillation on left atrial appendage function and spontaneous echo contrast: characterization by simultaneous transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1359-66.
16. Khan IA. Atrial stunning: determinants and cellular mechanisms. *Am Heart J* 2003; 145: 787-94.
17. Heppell RM, Berkin KE, McLenachan JM, Davies JA. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart* 1997; 77: 407-11.
18. Mitusch R, Siemens HJ, Garbe M, Wagner T, Sheikhzadeh A, Diederich KW. Detection of a hypercoagulable state in nonvalvular atrial fibrillation and the effect of anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1996; 75: 219-23.
19. Lip GY, Lip PL, Zarifis J, et al. Fibrin D-dimer and beta-thromboglobulin as markers of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation. Effects of introducing ultra-low-dose warfarin and aspirin. *Circulation* 1996; 94: 425-31.
20. Lip GY, Lowe GD, Rumley A, Dunn FG. Fibrinogen and fibrin D-dimer levels in paroxysmal atrial fibrillation:

- evidence for intermediate elevated levels of intravascular thrombogenesis. *Am Heart J* 1996; 131: 724-30.
21. Hirsh JH, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1633-52.
  22. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2003; 290: 1049-56.
  23. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-70.
  24. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl.): S546-92.
  25. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492-501.
  26. Go AS, Hylek EM, Chang Y, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003; 290: 2685-92.
  27. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-67.
  28. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343: 687-91.
  29. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery, European Society of Cardiology; European Society of Anaesthesiology. Guidelines for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2009; 30: 2769-812.
  30. Pengo V, Cucchini U, Denas G, et al. Italian Federation of Centers for the Diagnosis of Thrombosis and Management of Antithrombotic Therapies (FCSA). Standardized low-molecular-weight heparin bridging regimen in outpatients on oral anticoagulants undergoing invasive procedure or surgery: an inception cohort management study. *Circulation* 2009; 119: 2920-7.
  31. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633-8.
  32. Gulløv AL, Koefoed BG, Petersen P. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. *Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation. Arch Intern Med* 1999; 159: 1322-8.
  33. Lechat P, Lardoux H, Mallet A, et al. FFAACS (Fluindione, Fibrillation Auriculaire, Aspirin et Contraste Spontané) Investigators. Anticoagulant (fluindione)-aspirin combination in patients with high-risk atrial fibrillation. A randomized trial (Fluindione, Fibrillation Auriculaire, Aspirin et Contraste Spontané; FFAACS). *Cerebrovasc Dis* 2001; 12: 245-52.
  34. Pérez-Goméz F, Alegría E, Berjón J, et al. NASPEAF Investigators. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and non-valvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1557-66.
  35. Morocutti C, Amabile G, Fattapposta F, et al. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) Investigators. *Stroke* 1997; 28: 1015-21.
  36. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903-12.
  37. Healey JS, Hart RG, Pogue J, et al. Risks and benefits of oral anticoagulation compared with clopidogrel plus aspirin in patients with atrial fibrillation according to stroke risk: the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE-W). *Stroke* 2008; 39: 1482-6.
  38. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066-78.
  39. Amadeus Investigators, Bousser MG, Bouthier J, Büller HR, et al. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2008; 371: 315-21.
  40. Olsson SB; Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1691-8.
  41. Albers GW, Diener HC, Frison L, et al. SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 690-8.
  42. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.