

Gestione attuale della terapia anticoagulante orale

Vittorio Pengo, Domenico Prisco*, Sabino Iliceto

*Clinica Cardiologica, Centro Trombosi, Università degli Studi, Padova, *Dipartimento di Area Critica Medico-Chirurgica, Università degli Studi, Firenze*

Key words:

**Bleeding complications;
Prevention;
Thromboembolism;
Warfarin.**

In recent years oral anticoagulant therapy has been recommended to an increasing number of patients for the primary or secondary prevention of thromboembolic diseases. Optimal management includes patient's education, adequate laboratory and specific clinical control. In this review, together with basic knowledge, data from medical literature are used to provide guidelines and practical information for the management of these patients.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (5): 502-517)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 30 gennaio
2002; accettato il 21
febbraio 2002.

Per la corrispondenza:

Dr. Vittorio Pengo

*Clinica Cardiologica
Centro Trombosi
Università degli Studi
Ospedale Ex Busonera
Via Gattamelata, 64
35128 Padova
E-mail:
vittorio.pengo@unipd.it*

Principi generali

La terapia anticoagulante orale (TAO) costituisce un trattamento di grande e crescente importanza per la cura e la prevenzione delle malattie tromboemboliche e della patologia vascolare in genere. I pazienti sottoposti a questa terapia sono molto numerosi, sia in Italia che in tutto il mondo e tendono ad aumentare costantemente. Sulla base dei dati di vendita dei farmaci anticoagulanti orali (AO) (Coumadin, Bristol-Myers Squibb, Roma, e Sintrom, Novartis Farma, Origgio-VA, Italia) e delle dosi medie giornaliere utilizzate, si può stimare che in Italia nell'anno 2000, circa 500 000 pazienti abbiano assunto farmaci AO, nella maggior parte dei casi come trattamento a lungo termine, con un incremento annuo del 15%.

È noto che periodici controlli, sia di laboratorio che clinici, sono una condizione indispensabile per ottimizzare l'efficacia terapeutica della TAO, riducendone al minimo i rischi. La sorveglianza dei pazienti in TAO è costituita da un insieme di varie attività (esami di laboratorio, prescrizione della posologia, informazione e educazione dei pazienti, aggiornamento scientifico, controllo e trattamento delle complicanze, ecc.), frutto di un approccio interdisciplinare.

Scopo fondamentale della TAO è quello di deprimere, in modo controllato e reversibile, la coagulabilità del sangue per ottenere la massima protezione possibile dagli incidenti tromboembolici con il minimo rischio di emorragie: tale grado di anticoagulazione, varia a seconda delle differenti con-

dizioni morbose e viene definito "target" o "range terapeutico" a seconda che ci si riferisca ad un valore ottimale del test di laboratorio oppure ad un intervallo di valori.

È noto che l'intensità dell'effetto degli AO sulla sintesi dei fattori della coagulazione differisce da paziente a paziente; inoltre nello stesso individuo può notevolmente variare nel tempo. Per tale motivo è necessario uno stretto monitoraggio del trattamento. Il test utilizzato è il tempo di protrombina (PT), un test che misura i fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti (II, VII e X), ridotti dagli antagonisti della vitamina K (dicumarolici) e due fattori indipendenti (fattore V e fibrinogeno) che non sono influenzati dal trattamento. Per determinare il PT, si aggiungono un estratto tissutale (tromboplastina) e calcio al plasma citratato del paziente, e viene misurato il tempo necessario alla formazione del coagulo. Le tromboplastine commerciali estratte con diversi metodi da vari organi e specie, mostrano grandi differenze nella loro sensibilità alla riduzione dei livelli dei fattori vitamina K-dipendenti. Per standardizzare la determinazione del PT, e permettere così un confronto diretto tra i risultati ottenuti con differenti tromboplastine viene attualmente impiegato l'INR, che non è altro che il rapporto tra PT del paziente e quello di un plasma di controllo, normalizzato secondo la sensibilità del reagente impiegato. È chiaro che la sensibilità del reagente deve essere verificata per ogni singolo lotto di tromboplastina prodotto e che l'accuratezza nella determinazione dell'INR nei singoli

laboratori deve essere valutata mediante un controllo di qualità specifico mediante l'invio di campioni di plasma a valore noto di INR.

Indicazioni

Le indicazioni della TAO sono ormai consolidate da alcuni decenni, mentre nuove indicazioni sono state poste negli anni più recenti (Tab. I). L'argomento, ben definito nelle sue linee essenziali, è però soggetto a continui aggiustamenti per il gran numero di trial (recentemente terminati o ancora in corso) volti a definire meglio i regimi terapeutici ottimali. In particolare sono attualmente oggetto di studio: 1) l'utilizzo di INR target sempre più bassi; 2) la validità dell'approccio terapeutico alternativo con farmaci antiaggreganti piastrinici che sono farmaci di più facile gestione; 3) i possibili vantaggi dell'associazione AO-antiaggreganti piastrinici. Oggi si ritiene più opportuno indicare l'INR target per ogni indicazione e non indicare più, come invece avveniva in passato, il range terapeutico. Questa decisione deriva dalla comune esperienza che i medici tendono a mantenere i pazienti ai limiti inferiori del range per timore delle complicanze emorragiche, e questo si traduce spesso in un trattamento inadeguato. L'uso del target terapeutico nelle raccomandazioni è stato recentemente adottato anche dalle linee guida britanniche del British Committee for Standard in Haematology¹.

Protesi valvolari cardiache. Protesi meccaniche. La TAO a vita è indicata in tutti i pazienti portatori di protesi vascolari cardiache meccaniche. Nei pazienti con protesi valvolari meccaniche aortiche a doppio emidisco (tipo St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA; Medtronic Hall, Minneapolis, MN, USA, o Carbomedics, Austin, TX, USA) e a basso rischio embolico (ritmo sinusale, normale frazione di eiezione, non precedente tromboembolismo, atrio sinistro di dimensioni normali) si raccomanda la TAO a lungo termine con INR target 2.5 sulla base dello studio AREVA². Nei pazienti con vecchie protesi meccaniche a palla o a disco e nei portatori di doppia protesi si raccomanda la TAO a lungo termine

con INR target 3.5. In tutti gli altri pazienti con protesi valvolari meccaniche si raccomanda la TAO a lungo termine con INR target 3, in quanto non vi è alcuna riduzione degli eventi tromboembolici con un regime più intenso, mentre aumentano significativamente gli eventi emorragici maggiori³. È pericoloso, in generale, mantenere questi pazienti ad un INR < 2, specie per lunghi periodi. In caso di embolia in corso di TAO ben condotta o in pazienti ad alto rischio possono essere presi in considerazione con una scelta su base individuale o un INR target di 3.5 o l'aggiunta di aspirina 100 mg/die. L'aggiunta di aspirina va presa in considerazione anche nei pazienti con coronaropatia associata ed è obbligatoria (eventualmente associata a ticlopidina in un primo periodo) nel caso di posizionamento di stent coronarici. Nel periodo di trattamento contemporaneo con aspirina e ticlopidina, la TAO va monitorizzata con particolare attenzione.

In caso di embolismo ricorrente nonostante una corretta terapia, deve essere preso in considerazione il reintervento, che va considerato anche in caso di anemizzazione cronica da emolisi meccanica. Più recentemente uno studio di Turpie et al.⁴ ha testato l'associazione di warfarin (INR 3.0-4.5) più aspirina (100 mg/die) dimostrando una riduzione significativa del tromboembolismo e della morte rispetto all'uso del solo warfarin, in assenza di un incremento significativo degli eventi emorragici. La riduzione della mortalità era determinata in gran parte dalla riduzione dell'infarto miocardico e della morte improvvisa.

In conclusione, data l'attuale bassa incidenza di tromboembolismo nei portatori di protesi valvolari cardiache meccaniche correttamente seguiti per la TAO, l'associazione di warfarin a dosaggio terapeutico con aspirina (100 mg/die) può essere presa in considerazione soltanto su base individuale in alcuni pazienti:

- pazienti con precedente infarto miocardico o cardiopatia ischemica accertata o operati di bypass aortocoronarico in assenza di rischio emorragico consistente;
- pazienti che abbiano presentato un episodio embolico (ad esempio, un attacco ischemico transitorio) nonostante il buon funzionamento della protesi ed un trattamento anticoagulante corretto;

Tabella I. Indicazioni, range terapeutico e target.

Patologia	Range	Target
Profilassi del tromboembolismo venoso	1.5-2.5	2.0
Trattamento della TVP/EP, fibrillazione atriale	2.0-3.0	2.5
Valvulopatie, miocardiopatia dilatativa		
Protesi valvolari biologiche		
Infarto miocardico (per prevenire l'embolia sistemica)		
Protesi valvolari a doppio emidisco aortiche a RS		
Protesi valvolari meccaniche in generale	2.5-3.5	3.0
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi	3.0-4.0	3.5
Prevenzione secondaria dell'infarto miocardico		

EP = embolia polmonare; RS = ritmo sinusale; TVP = trombosi venosa profonda.

• pazienti con doppia protesi non recente o tubo valvolato aortico in assenza di rischio emorragico consistente³.

Protesi biologiche. Nei pazienti con protesi valvolari cardiache biologiche si raccomanda la TAO con INR target 2.5 × 3 mesi dopo l'intervento. Dopo 3 mesi il trattamento viene interrotto.

La TAO deve essere invece proseguita in pazienti con fibrillazione atriale (FA) cronica *sine die*, presenza di trombi intratriali al momento dell'intervento (fino a che i trombi sono rilevabili) o embolia in corso di trattamento (fino a 12 mesi) (INR target 2.5).

Malattie valvolari cardiache. Nei pazienti con valvulopatia mitralica reumatica e FA e/o storia di embolia si raccomanda la TAO a lungo termine con INR target 2.5. Nei pazienti con valvulopatia mitralica reumatica in ritmo sinusale e senza precedenti embolie, la TAO può essere indicata (INR 2.5 a lungo termine) con una scelta su base individuale legata alle caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche (diametro atriale sinistro > 55 mm) del paziente.

Trombosi cardiaca endocavitaria. In pazienti con trombosi delle cavità cardiache si raccomanda la TAO (INR target 2.5) fino alla scomparsa della trombosi o alla sua stabilizzazione (almeno 1 mese). Se la condizione che sostiene la formazione del trombo endocavitario è permanente, è opportuno trattare il paziente a lungo termine.

Fibrillazione atriale non valvolare. La classificazione attuale della FA distingue una FA parossistica in cui vi è un'interruzione spontanea dell'aritmia entro 24-48 ore, una FA persistente in cui l'aritmia non si interrompe spontaneamente ma solo con interventi terapeutici, ed infine la forma permanente o cronica in cui non si ritiene di ripristinare il ritmo sinusale o il ritmo stesso non è ripristinabile. Va subito detto che i pazienti con FA parossistica (intermittente) possono essere classificati a rischio tromboembolico usando gli stessi criteri che si impiegano per la forma cronica⁵.

Fibrillazione atriale non valvolare cronica o parossistica. Sulla base dei numerosi studi apparsi in letteratura, nei pazienti con FA non valvolare è raccomandata

una profilassi antitrombotica a lungo termine secondo le modalità riportate nella tabella II⁶:

- nei soggetti con età > 75 anni sono più frequenti gli episodi di emorragia maggiore e fatale, ed è pertanto raccomandabile una più precisa definizione del rischio prima di proporre un trattamento anticoagulante a lungo termine⁷;
- in presenza di altri fattori di rischio tromboembolico, il trattamento anticoagulante è fortemente raccomandabile;
- in presenza di altri fattori di rischio tromboembolico, ma con un profilo emorragico positivo (ad esempio, anamnesi familiare positiva per emorragie maggiori o anamnesi personale positiva per pregressa emorragia cerebrale, presenza di angiomas cerebrali, recente sanguinamento maggiore, diagnosi recente di patologie a rischio di sanguinamento dell'apparato gastroenterico, in particolare, diagnosi di ulcera peptica da meno di 5 settimane e genitourinario), va valutato il singolo caso;
- in assenza di altri fattori di rischio tromboembolico (a parte l'età), potrebbe essere più prudente trattare il paziente con acido acetilsalicilico o non trattare affatto il paziente se contemporaneamente vi è un profilo emorragico positivo.

Una volta deciso il trattamento, questo va iniziato con dosi vicine a quelle di mantenimento (ad esempio, 2.5-5 mg/die di warfarin) ed il monitoraggio deve essere particolarmente attento nei primi 3 mesi di trattamento. Una possibile alternativa alla TAO nella prevenzione degli eventi tromboembolici arteriosi in pazienti anziani con FA non valvolare è rappresentata dall'indobufene alla dose di 100-200 mg × 2/die (dose da decidere in base alla clearance della creatinina).

Nel tentativo di ridurre gli eventi emorragici specie nell'anziano, il warfarin a basso dosaggio in associazione o meno con l'aspirina si è dimostrato inefficace in numerosi studi.

Fibrillazione atriale di recente insorgenza da sottoporre a cardioversione elettrica o farmacologica. Le embolie sistemiche costituiscono la più seria complicanza di una cardioversione per FA e l'anticoagulazione è indicata qualora l'aritmia sia insorta da più di 48 ore. In condizioni di emergenza si utilizza l'eparina a dosi an-

Tabella II. Raccomandazioni 2001 dell'American College of Chest Physicians sulla prevenzione del tromboembolismo nella fibrillazione atriale non reumatica.

Fattori di rischio	Trattamento raccomandato
Un fattore di rischio maggiore* oppure più di un fattore di rischio minore**	Warfarin (INR target 2.5)
Un fattore di rischio minore	ASA 325 mg/die o warfarin (INR target 2.5)
Nessun fattore di rischio	ASA 325 mg/die

ASA = acido acetilsalicilico. * = fattori di rischio maggiore: precedente attacco ischemico transitorio, embolia sistemica o stroke, ipertensione, funzione ventricolare sinistra depressa, età > 75 anni; ** = fattori di rischio minore: età 65-75 anni, diabete mellito, cardiopatia ischemica.

ticoagulanti seguita dalla TAO. In elezione si esegue la TAO (INR target 2.5) per 3 settimane prima della cardioversione⁶. Il trattamento deve essere proseguito per almeno 4 settimane dopo la cardioversione in quanto la ripresa della contrattilità atriale può richiedere, a volte, anche 2 settimane dal ripristino del ritmo sinusale. Secondo alcuni autori⁸ potrebbe essere prudente proseguire la TAO per 3 mesi dopo la cardioversione, dal momento che un'importante percentuale di pazienti ritorna in FA durante questo periodo. È importante sottolineare che la durata della TAO, in particolare quella prima della cardioversione, va intesa a partire dal raggiungimento dell'INR terapeutico. Nelle altre aritmie ipercinetiche l'indicazione alla TAO sussiste solo nei casi in cui si presentino anche fasi di FA.

Recentemente è stato completato uno studio di confronto tra strategia convenzionale (AO 3 settimane prima e 4 settimane dopo la cardioversione efficace) e cardioversione guidata dalla elettrocardiografia transesofagea previa anticoagulazione con eparina a prolungare il tempo di tromboplastina parziale (PTT) attivato 1.5-2.5 volte la norma 24 ore prima (pazienti ospedalizzati), o warfarin 5 giorni prima della procedura (pazienti esterni)⁹. Non si sono verificate differenze negli eventi embolici ed un maggior numero di emorragie si è manifestato nel gruppo convenzionale.

Cardiomiopatia dilatativa. Non esiste a tutt'oggi accordo circa il trattamento con TAO di questi pazienti. L'ultima edizione delle raccomandazioni britanniche della British Committee for Standard in Haematology¹ mantiene l'indicazione alla TAO con un INR target di 2.5 in rapporto al rischio embolico di questa condizione¹⁰.

L'uso della TAO dovrebbe presumibilmente essere ristretto a pazienti con elevato rischio embolico (presenza di FA, pregressi episodi embolici, dimostrazione ecocardiografica di trombosi endocavitaria)¹¹. Un gruppo di pazienti a rischio sembra costituito dalle donne con frazione di eiezione < 25%¹².

Infarto miocardico acuto. Nella pratica clinica l'aspirina ha ormai sostituito la TAO per la prevenzione secondaria nella maggior parte dei pazienti con infarto miocardico acuto. Una recente metanalisi¹³, che ha considerato trentuno studi pubblicati dal 1960 al 1999, ha comunque confermato che la TAO ad alta intensità (INR > 2.8) riduce marcatamente la mortalità, il reinfarto e lo stroke nei pazienti con infarto miocardico acuto. Esiste un numero più limitato di studi in cui la TAO è stata impiegata a moderata intensità (INR 2-3) e la metanalisi di questi dimostra una riduzione significativa del reinfarto e dello stroke, ma non della mortalità. Mentre negli studi ad alta intensità i vantaggi superano nettamente le complicanze emorragiche indotte dalla terapia, questo non avviene per gli studi a moderata intensità, nei quali il trattamento di 1000 pazienti previene 24 eventi provocando 35 emorragie maggiori. La stessa metanalisi mostra dati potenzialmente inte-

ressanti sul vantaggio della combinazione della TAO a moderata-alta intensità con l'aspirina rispetto all'aspirina da sola, con 54 eventi prevenuti su 1000 pazienti trattati contro solo 13 emorragie aggiuntive, ma si tratta di dati preliminari che vanno confermati dagli studi di confronto diretto tra TAO e acido acetilsalicilico nella cardiopatia ischemica attualmente in corso o comunque non pubblicati (CHAMP, ASPECT-2, WARIS-II). Nella prevenzione secondaria, lo studio CARS (Coumadin Aspirin Reinfarction Study)¹⁴ ha dimostrato che l'associazione di dosi fisse di warfarin (1 o 3 mg/die) e aspirina alla dose di 80 mg/die in pazienti con pregresso infarto miocardico non è superiore alla monoterapia con 160 mg/die di aspirina. L'aspirina associata a warfarin (3 mg/die) determinava inoltre un aumento degli eventi emorragici spontanei rispetto alla monoterapia con 160 mg di aspirina. Recentemente si è concluso lo studio WARIS-II (Warfarin-Aspirin Reinfarction Study)¹⁵ che ha confrontato in 3630 pazienti con pregresso infarto miocardico tre trattamenti: 1) aspirina 160 mg/die; 2) warfarin con un INR target 2.8-4.2; 3) aspirina 75 mg/die + warfarin con INR target 2.0-2.5. L'endpoint primario dello studio era la combinazione di morte, reinfarto non fatale e stroke tromboembolico. Il follow-up medio era di 4 anni. Uno dei tre endpoint primari veniva raggiunto rispettivamente in 241 (20%), 203 (16.7%) e 181 (15%) dei pazienti dei tre gruppi con una differenza significativa fra la terapia combinata e quella con aspirina. Eventi emorragici maggiori venivano osservati rispettivamente in 7, 28 e 25 pazienti dei tre gruppi con differenze statisticamente significative ma numeri assoluti bassi. È necessario comunque attendere la pubblicazione dei dati definitivi dello studio prima di modificare le raccomandazioni.

In conclusione, l'uso combinato di aspirina e warfarin aumenta il rischio emorragico e andrebbe riservato a casi selezionati a particolare rischio di eventi coronarici e non ha al momento indicazioni sicure in prevenzione né primarie né secondarie.

I pazienti con infarto del miocardio che hanno un aumentato rischio tromboembolico (infarto anteriore, grave insufficienza cardiaca, trombosi murale, storia di embolismo sistemico o polmonare e FA) dovrebbero ricevere terapia anticoagulante con eparina seguita dalla TAO per almeno 3 mesi, con prosecuzione *sine die* nella FA cronica. L'INR target raccomandato dall'American College of Chest Physicians¹⁶ in tutti questi casi è di 2.5. Tuttavia, come sopra ricordato, mentre a tale livello di anticoagulazione si ha una significativa riduzione del rischio di stroke e embolie polmonari¹⁷, i principali studi disponibili che hanno dimostrato una diminuzione delle recidive infartuali, Sixty Plus¹⁸, WARIS¹⁹ e, in forma più dubitativa, ASPECT²⁰, e della mortalità (Sixty Plus e WARIS) hanno utilizzato INR target ben più alti (2.8-4.8). Anche un riesame dei dati dello studio ASPECT²¹ ha dimostrato che l'intensità ottimale di anticoagulazione richiesta per prevenire even-

ti cumulati tromboembolici ed emorragici era a valori di INR fra 3 e 4. Per questo motivo le linee guida britanniche¹ raccomandano un INR 3.5 nei pazienti per i quali viene scelta la TAO dopo un infarto miocardico.

Così mentre per i pazienti a più alto rischio l'indicazione alla TAO è unanime¹⁶, anche se esistono discordanze sull'INR raccomandato, per i pazienti a basso rischio la TAO è poco diffusa^{16,22} essenzialmente perché sono disponibili farmaci più sicuri ed altrettanto efficaci quali l'aspirina²³.

Ictus ischemico. Nei pazienti con ictus ischemico acuto è indicato il trattamento antiaggregante con aspirina alla dose di 160-300 mg/die e il trattamento va iniziato entro 48 ore²⁴. I pazienti con ictus cardioembolico con lesione piccola o moderata (< 30% di un emisfero), in cui una tomografia assiale computerizzata eseguita ad almeno 48 ore dall'insorgenza dei sintomi escluda una trasformazione emorragica, devono essere trattati con eparina seguita dalla TAO (INR target 2.5). Tale indicazione esiste anche, in base a un comune consenso, per i pazienti con ictus acuto con stenosi subocclusiva in attesa di un trattamento chirurgico²⁵ mentre è controversa l'utilità della TAO nei pazienti con dissecazione dei grossi tronchi arteriosi anche se, in ambiente neurologico spesso la TAO viene impiegata in questi pazienti per 3 mesi dopo l'evento. Nei pazienti con indicazione al trattamento anticoagulante che siano ipertesi (con cattivo controllo pressorio) o con focolaio ischemico esteso (> 30% di un emisfero) è bene attendere almeno 2 settimane prima dell'inizio del trattamento anticoagulante. Nei pazienti con FA non valvolare come causa presumibile dello stroke è indicata l'instaurazione della TAO direttamente dopo la tomografia assiale computerizzata eseguita a 48 ore.

La TAO non trova attualmente indicazione nelle malattie cerebrovascolari non emboliche (salvo nei casi sopra riportati) dopo i risultati negativi dello studio SPIRIT²⁶ che ha valutato gli effetti della TAO (INR 3.0-4.5) in pazienti con ictus aterotrombotico ed è stato interrotto per un eccesso di emorragie, almeno in parte probabilmente legate peraltro all'INR elevato scelto. È in corso lo studio ESPRIT che valuta l'efficacia della TAO a intensità moderata (INR 2.0-3.0) nei pazienti con ictus ischemico non cardioembolico. Al momento in questi pazienti è quindi indicata la terapia antiplastrinica (aspirina 100-325 mg/die) per la prevenzione secondaria a lungo termine. Fa eccezione la sindrome da anticorpi antifosfolipidi.

Trattamento della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare e profilassi delle recidive. L'utilità della prevenzione secondaria del tromboembolismo venoso con AO a lungo termine è stata provata inequivocabilmente in diversi studi clinici controllati^{27,28}. L'intervallo terapeutico tra INR 2.0-3.0 si è dimostrato altrettanto efficace che quello tra 2.5-4.5; essendo gravato da minor rischio emorragico deve essere comunque

considerato come lo standard di trattamento. La durata della TAO è invece ancora incerta, particolarmente dopo un singolo episodio di tromboembolismo venoso. Qualora il tromboembolismo sia insorto in relazione a fattori di rischio circostanziali transitori (chirurgia, trauma, estroprogestinici), il periodo di trattamento potrà essere limitato a 3-6 mesi; nei pazienti con tromboembolismo idiopatico o con difetti trombofilici noti il periodo suggerito di anticoagulazione è di almeno 6 mesi²⁹. Al momento non esistono studi controllati che chiariscano fino a quando il rischio di recidiva resti superiore a quello di complicanza emorragica. Basandosi su modelli rischio-beneficio, un limite massimo di durata della TAO nei pazienti con trombosi idiopatica (eventualmente associata ad anomalie trombofiliche quali il fattore V di Leiden) potrebbe porsi intorno ai 18-24 mesi³⁰. Per quanto riguarda la durata del trattamento dopo due episodi di tromboembolismo venoso idiopatici, si raccomanda, sulla base di uno studio randomizzato³¹, di prolungare la durata della TAO indefinitamente.

Nell'ipertensione polmonare la TAO ha un ruolo di primo piano nelle forme secondarie ad episodi ricorrenti d'embolia polmonare. Nell'ipertensione polmonare primitiva, tuttavia, studi autoptici e bioptici hanno dimostrato la presenza di trombi occludenti le venule e le arteriole polmonari. L'uso della TAO in questi pazienti determina un miglioramento della prognosi e pertanto è raccomandato da diversi esperti, anche se non esiste un consenso diffuso né sull'indicazione, né sull'INR target³². Un problema particolare nella terapia del tromboembolismo venoso è posto negli ultimi anni dalla diffusione dei filtri cavali. Le uniche indicazioni accettate al posizionamento di un filtro cavale in un paziente con trombosi venosa profonda/embolia polmonare sono una controindicazione assoluta al trattamento anticoagulante o l'insuccesso della terapia anticoagulante con recidiva tromboembolica durante un trattamento ben condotto³³. Anche se il posizionamento di un filtro a permanenza si associa ad un'aumentata incidenza di recidive di trombosi venosa profonda a 2 anni³⁴ nessuno studio ha valutato l'utilità della TAO a lungo termine in questi pazienti. Per questo motivo non esiste al momento un consenso e la decisione va presa su base individuale.

Altre indicazioni cardiologiche. La TAO non trova indicazione nella gestione di pazienti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica chirurgica o ad angioplastica coronarica percutanea transluminale^{35,36}. L'uso di farmaci antiplastrinici ha invece indicazioni ormai consolidate, in particolar modo per la prevenzione delle ristrenosi precoci dopo angioplastica coronarica percutanea transluminale e nel mantenimento della pervietà di bypass venosi. Almeno tre studi rilevanti hanno dimostrato la superiorità dell'associazione ticlopidina-aspirina rispetto alla TAO associata all'aspirina nei pazienti trattati con stent coronarici³⁷⁻³⁹. Tuttavia, nei pazienti portatori di stent coronarici, la TAO (INR 2.0-3.0) vie-

ne talvolta ancora utilizzata nei primi 3 mesi successivi all'intervento, in alternativa ai farmaci antiplatefrenici (ticlopidina o clopidogrel + aspirina) nei pazienti con intolleranza e/o controindicazioni a tali farmaci o se ci sono altre indicazioni al suo uso.

L'American College of Chest Physicians¹⁶ raccomanda la TAO (INR target 2.5) per diversi mesi nei pazienti con angina instabile che dopo l'eparina non possono proseguire il trattamento antiplatefrenico per controindicazioni sia all'aspirina che alla ticlopidina e al clopidogrel.

Il Thrombosis Prevention Trial⁴⁰ è uno studio di prevenzione primaria della cardiopatia ischemica in un braccio del quale pazienti a rischio per sindromi coronariche acute (con elevati livelli di fattore VII) hanno ricevuto aspirina 75 mg/die associata a warfarin (INR target 1.5). L'uso di aspirina + warfarin si è rivelato più efficace dei singoli agenti nel ridurre gli eventi coronarici ma a spese di un maggior numero di eventi emorragici (tra i quali la rottura dell'aorta e un aumento statisticamente significativo degli aneurismi disseccanti).

Miscellanea. In pazienti selezionati con bypass venosi infrainguinali ad alto rischio trombotico può essere indicata la TAO (INR 2.5) associata ad aspirina (80-325 mg/die con una scelta su base individuale).

Nei pazienti da sottoporre a intervento chirurgico ortopedico, per la profilassi del tromboembolismo venoso può essere indicata la TAO (INR target 2) da iniziare subito prima o il giorno dell'intervento e da proseguire fino a completa mobilitazione con una scelta su base individuale. Nei pazienti con sindrome da anticorpi antifosfolipidi che vanno incontro ad un episodio di trombosi si raccomanda la profilassi antitrombotica con le seguenti modalità:

- nei pazienti con un primo episodio di trombosi venosa profonda/embolia polmonare: INR target 2.5 e durata almeno 6 mesi; a lungo termine, in caso di episodio spontaneo o di persistenza di elevati titoli anticorpali;
- nei pazienti con prima trombosi arteriosa: INR target 2.5 a lungo termine;
- nei pazienti con trombosi ricorrenti: INR target 3.5 (se la recidiva è avvenuta in corso di TAO a INR inferiore) a lungo termine. L'intensità e la durata della TAO devono comunque essere stabilite su base individuale, tenendo conto della gravità dell'evento trombotico e del rischio emorragico di ciascun paziente.

Le non indicazioni alla terapia anticoagulante orale

È comune condividere con altri specialisti pazienti avviati alla TAO per patologie in cui l'efficacia clinica di questi farmaci non è stata dimostrata. Ciò può essere discusso con chi ha posto l'indicazione al trattamento (più spesso l'oculista in caso di trombosi della vena centrale della retina, il chirurgo vascolare in pazienti con arteriopatia obliterante agli arti inferiori, il neuro-

logo in caso di ischemia cerebrale non cardiogena)¹. La discussione va impostata sulla mancanza di studi clinici di efficacia in queste condizioni cliniche e sulla possibilità di un aumentato rischio emorragico nei pazienti con arteriopatia⁴¹. Il paziente condiviso dovrebbe comunque essere informato di assumere un trattamento di cui non è dimostrata l'efficacia nella sua condizione clinica e sarebbe opportuno rimandarlo a chi ha posto l'indicazione all'uso degli AO per gli aspetti normativi (firma del consenso informato del paziente).

Controindicazioni alla terapia anticoagulante orale e condizioni a rischio di complicanze

Controindicazioni assolute. *Gravidanza.* Gli AO non devono assolutamente essere somministrati durante il primo trimestre di gravidanza, per le malformazioni fetali che, come noto, possono indurre, e nelle ultime 4-6 settimane, per il rischio emorragico nel neonato dovuto al fatto che l'anticoagulante attraversa la placenta.

Recente emorragia maggiore, specie se a rischio vitale. In caso di insorgenza di emorragia maggiore, che possa generare un rischio per la vita, è opportuno non somministrare la TAO per un adeguato periodo (almeno 1 mese).

Condizioni a rischio particolarmente elevate di complicanze. In numerose altre condizioni, sia di carattere generale che per presenza di specifiche patologie, la TAO deve essere considerata quale un trattamento a rischio, da prendere in considerazione nell'ambito di una valutazione comparativa rispetto ad altri possibili trattamenti (se disponibili) e dopo aver adeguatamente valutato il rapporto rischio/beneficio. La più importante tra queste è la mancanza di collaborazione da parte del paziente per problemi organici (demenza, etilismo) o psichiatrici, o comunque per l'incapacità di comprendere e di prestare attenzione al significato del trattamento. Altre condizioni da valutare caso per caso sono la grave ipertensione specie se mal regolata dai farmaci per il rischio di emorragie cerebrali, l'insufficienza renale grave, la presenza di patologia a carico del sistema nervoso centrale (aneurisma cerebrale), un'ulcera peptica in fase attiva, la presenza di varici esofagee, un'epatopatia cronica, disturbi dell'emostasi o grave piastrinopenia, la conoscenza di una retinopatia, l'assunzione di farmaci antinfiammatori non steroidei specie nella popolazione anziana⁴².

Inizio del trattamento

Educazione del paziente. È indispensabile che il medico prescrittore abbia un colloquio con il paziente prima che inizi la TAO, al fine di fornire informazioni importanti e chiarire in modo articolato e comprensibile gli

aspetti più rilevanti della condotta terapeutica. In particolare devono essere illustrate le finalità generali del trattamento con farmaci anticoagulanti, il loro meccanismo d'azione ed i rischi connessi con tale terapia, distinguendo a questo proposito tra la possibile comparsa di emorragie minori (epistassi, menorragia, ematuria, emorragia gengivale, ecc.) e di quelle maggiori, che richiedono un immediato intervento medico. Deve essere spiegato che la dose del farmaco (assunta in un'unica somministrazione il pomeriggio o la sera prima di coricarsi, purché lontano dai pasti), può cambiare di volta in volta e che i controlli periodici del PT vengono eseguiti proprio allo scopo di regolare la dose da assumere in base all'effetto ottenuto. Occorre illustrare il modulo di risposta che viene fornito ai pazienti, contenente il risultato del controllo del PT (espresso in INR) e la prescrizione terapeutica giornaliera, specificando quali sono i valori di INR desiderati come target terapeutico nel caso del paziente stesso. È importante raccomandare ai pazienti di non assumere acido acetilsalicilico o altri farmaci antiaggreganti, salvo specifica indicazione, e comunque di avvertire sempre un medico circa eventuali cambiamenti del trattamento farmacologico complessivo. Per quanto riguarda la dieta non sono necessarie restrizioni particolari, ma è importante raccomandare abitudini alimentari costanti, evitare accuratamente eccessi sia per quanto riguarda l'assunzione di cibo che, soprattutto, di bevande alcoliche che possono essere assunte ma con moderazione. Le pazienti in età fertile devono essere informate circa il rischio teratogeno che la TAO comporta, specie nelle fasi iniziali della gravidanza. Esistono dei libretti educazionali (vademecum) appositamente preparati e distribuiti dall'Associazione Italiana Pazienti Anticoagulanti (AIPA) e dalla Federazione dei Centri di Sorveglianza Anticoagulanti (FCSA), alle quali rivolgersi per la fornitura. Più recentemente si è reso disponibile un video che tuttavia non dovrà sostituire completamente l'attività educativa del medico.

Somministrazione del farmaco. L'inizio della TAO è il momento più delicato di tutto il trattamento in quanto il raggiungimento della terapia di mantenimento spesso non è agevole e le complicanze emorragiche o i fallimenti terapeutici sono particolarmente frequenti nel primo periodo. Va subito detto che la dose di attacco (induzione) deve essere vicina a quella di mantenimento. In media, la dose di mantenimento è di circa 5 mg/die di warfarin (1 compressa), ma è significativamente inferiore nel paziente > 75 anni (3.8 mg/die, cir-

ca tre quarti di compressa di coumadin) (Pengo et al., dati personali). Solo raramente si inizia con dosi di attacco di 10 mg di warfarin (2 compresse) nei pazienti giovani e uno schema utile in questo caso è quello presentato nella tabella III, dalla quale si può prevedere la dose settimanale di mantenimento sulla base dell'INR del terzo giorno dopo somministrazione di 10 mg/die di warfarin per 2 giorni consecutivi⁴³.

Più spesso si inizia con una dose di 5 mg (1 compressa) e nei pazienti molto anziani con una dose inferiore (ad esempio, 2.5 mg, cioè mezza compressa). Dati recentemente pubblicati indicano infatti che 5 mg di warfarin offrono maggiori garanzie rispetto ad una dose doppia in termini di minor rischio di sovradosaggio e maggiori probabilità di raggiungere il target terapeutico in pochi giorni^{44,45}. Se il paziente è in eparina questa va mantenuta per almeno 5 giorni e sospesa solo quando l'INR è > 2 per 2 giorni consecutivi. È indispensabile ricordare che eventuali valori elevati di INR nei primi 2-3 giorni di trattamento non costituiscono un fedele indice di efficacia antitrombotica della TAO, in quanto sono dovuti alla precoce diminuzione del fattore VII della coagulazione che ha un'emivita molto breve. Se si inizia utilizzando l'acenocumarolo occorre ricordare che il rapporto warfarin/acenocumarolo è di 2 a 1 in circa l'85% dei pazienti (1 compressa di 5 mg di warfarin ha lo stesso potere anticoagulante di 2.5 mg di acenocumarolo)⁴⁶.

È stato recentemente pubblicato un algoritmo utile a stabilire la dose di mantenimento utilizzando l'INR del quinto giorno dopo 4 giorni di somministrazione di 5 mg/die di warfarin per i pazienti ambulatoriali con FA. Usando questo schema e misurando l'INR anche al terzo giorno (dopo 2 giorni di somministrazione di 1 compressa/die) per escludere un'eccessiva risposta precoce (INR > 1.5), si può utilizzare lo schema riportato nella tabella IV⁴⁷.

Algoritmi di induzione più sofisticati, capaci di prevedere in molti casi, con buona approssimazione, la dose di mantenimento successiva sulla base della risposta anticoagulante alla dose di carico nei primi giorni, sono stati elaborati su ampie basi statistiche ed implementati in vari programmi di software dedicati.

Condizione della terapia. Il PT-INR va controllato prima e almeno 2 volte la settimana nelle prime 2 settimane del trattamento. Raggiunta la dose di mantenimento, i controlli di laboratorio possono essere meno frequenti. Quando il dato di laboratorio non è molto

Tabella III. Previsione della dose di mantenimento settimanale di warfarin sulla base dell'INR al terzo giorno dopo somministrazione di warfarin 10 mg/die per 2 giorni consecutivi (esempio: se INR al terzo giorno = 1.5, la dose settimanale sarà 34 mg, circa 1 compressa di warfarin 5 mg/die).

INR terzo giorno	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	2.0	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8	2.9	3.0
mg/settimana	70	56	46	39	34	30	27	24	21	19	17	15	14	12	11	10	8	7	6	5

Tabella IV. Dose di mantenimento settimanale prevista sulla base dell'INR al quinto giorno dopo 4 giorni consecutivi di trattamento con warfarin 5 mg/die⁴⁷.

INR	Warfarin mg	INR	Warfarin mg
-	-	2.7	18
1.0	71	2.8	17
1.1	57	2.9	16.5
1.2	48	3.0	16
1.3	43	3.1	15
1.4	39	3.2	14
1.5	35	3.3	13.5
1.6	33	3.4	13
1.7	31	3.5	12
1.8	29	3.6	11.5
1.9	27	3.7	11
2.0	26	3.8	10.5
2.1	24	3.9	10
2.2	23	4.0	9
2.3	22	4.1	8.5
2.4	21	4.2	8
2.5	20	4.3	7.5
2.6	19	4.4	7

lontano dal target terapeutico (1.9 o 3.3 con target 2.5), è bene non fare grosse variazioni posologiche: variazioni del dosaggio settimanale del 5-10% sono in genere sufficienti a portare l'INR vicino al target desiderato. Quando vi sia la necessità di variazioni più consistenti della terapia è bene ricordare che il controllo dell'INR deve essere più ravvicinato e che gli effetti di un carico terapeutico si manifestano con un ritardo di alcuni giorni dalla somministrazione. In caso di valori di INR particolarmente bassi (< 1.2) in pazienti particolarmente a rischio (protesi valvolari cardiache meccaniche o pazienti con tromboembolismo recente), va presa in considerazione la possibilità di proteggere il paziente mediante somministrazione contemporanea di eparina a dosaggi terapeutici (nadroparina sodica 170 U/kg in due somministrazioni) per qualche giorno in modo da ristabilire una TAO adeguata.

Si parla di sovradosaggio quando l'INR risulta eccedere rispetto al valore limite superiore del range terapeutico assegnato al paziente. Ciò può essere effettivamente dovuto ad una posologia eccessiva, per un errore del paziente o di altri, ma anche ad un'aumentata sensibilità del paziente indotta da vari motivi, quali malattie intercorrenti (diarrea, febbre), assunzione di farmaci interferenti, eccesso alcolico, modificazioni stagionali e dietetiche, tireotossicosi, epatopatia. Generalmente si ritiene che il sovradosaggio esponga il paziente ad un rischio emorragico quando l'INR supera il valore di 5.0. Le situazioni più frequentemente associate al sovradosaggio nel Centro Trombosi di Padova sono la dimissione dall'ospedale, le malattie intercorrenti che determinano inappetenza, i pazienti trattati con bassissimi dosaggi di anticoagulanti ed infine le interazioni farmacologiche. Come si può osservare, il

passaggio da regime ospedaliero a domicilio spesso si associa ad un sovradosaggio o per un ritardo del paziente a sottoporsi al successivo esame di laboratorio o per una mancata stabilizzazione del trattamento in ospedale: le dimissioni rapide che avvengono spesso di venerdì hanno accentuato questo fenomeno. Va ricordato che nella lettera di dimissione dall'ospedale va indicato, oltre all'ultimo valore di INR anche la posologia di anticoagulante prescritta nei 4-5 giorni precedenti la dimissione in modo che chi prenderà in carico il paziente possa effettivamente valutare quale dosaggio complessivo abbia determinato l'ultimo valore di laboratorio.

È stato dimostrato⁴⁸, e recentemente confermato⁴⁹, che piccole dosi di vitamina K somministrate per via orale (2 mg = 2 gocce di Konakion) sono in grado di correggere valori elevati di INR più velocemente e senza effetti collaterali negativi rispetto alla sola sospensione dell'anticoagulante. Un valore di INR di 7.0 o 8.0 può essere scelto come soglia oltre la quale è in ogni caso opportuno procedere ad una correzione tempestiva, almeno mediante l'uso di vitamina K. Anche valori più bassi possono però costituire un'indicazione alla correzione sulla base di una valutazione individuale che accerti la presenza di altri fattori di rischio emorragico, come ad esempio, età > 75 anni, chirurgia recente, stroke, ulcera peptica o altre complicanze emorragiche, ecc.

Un eventuale periodo di sospensione dell'AO in relazione ad una situazione di sovradosaggio o la sua riduzione devono essere regolate in base al livello di INR e alla dose abituale di AO assunta. Nel regolare il periodo di sospensione del trattamento occorre tener presente che l'acenocumarolo ha un tempo di emivita più corto rispetto al warfarin ed ha una maggiore attività anticoagulante.

Interferenze farmacologiche con gli anticoagulanti orali

L'associazione di altri farmaci agli AO può profondamente influenzare la condotta della TAO. Dal punto di vista clinico ed epidemiologico, il fenomeno assume un'importanza rilevante in quanto la maggior parte dei pazienti per i quali viene prescritta la TAO, per lo più anziani con patologie multiple, richiedono in genere terapie farmacologiche complesse. Gli AO hanno caratteristiche farmacologiche particolarmente sfavorevoli che li rendono facilmente coinvolti in fenomeni di interazione con altri farmaci. Basti ricordare a) l'elevato legame (> 95%) con le proteine plasmatiche, per cui gli AO possono essere "spiazzati" da numerosi farmaci; b) il metabolismo epatico dipendente dal sistema enzimatico del citocromo P450, a sua volta influenzato dall'attività di svariati farmaci; c) la "finestra terapeutica" piuttosto stretta al di fuori della quale compaiono complicanze emorragiche o trombotiche.

In letteratura, le segnalazioni di interferenze farmacologiche con gli AO, in particolare con il warfarin, sono numerosissime, tuttavia nella pratica clinica è spesso difficile identificare con certezza tali fenomeni in quanto le variazioni dei livelli di anticoagulazione possono dipendere da altri frequenti fattori di variabilità come la non uniformità dei metodi di laboratorio, la compliance del paziente alla terapia o la dieta. Oltre a ciò, caso per caso è necessario stabilire il reale valore clinico delle diverse interferenze, che nella maggior parte dei casi sono di entità modesta e non si traducono in un effettivo aumento di complicanze sia emorragiche che trombotiche.

Definizione. Un farmaco interferisce con l'attività degli AO se la sua assunzione o sospensione determina variazioni dei livelli di anticoagulazione (INR) tali da indurre una significativa ($\pm 25\%$) variazione della dose, in pazienti con buona compliance, stabili in range terapeutico (negli ultimi tre controlli), in assenza di altre possibili cause di variazione. Applicando rigidi criteri di valutazione, Wells et al.⁵⁰ hanno analizzato quasi 800

segnalazioni di possibili interferenze farmacologiche pubblicate in letteratura dal 1966 al 1993. Solo per quarant'anni farmaci i dati disponibili permettevano di esprimere un giudizio scientifico di alta probabilità (livello di evidenza 1) sulla loro interferenza con gli AO (sedici farmaci potenzianti, dieci farmaci inibenti, e diciassette farmaci senza effetti). In una simile analisi condotta presso il Centro Trombosi di Padova, su 1000 pazienti prevalentemente cardiologici seguiti per 5 anni sono stati individuati 51 casi di interferenza farmacologica, e ben 19 riguardavano l'azione di un potente antiaritmico, l'amiodarone.

Interazioni clinicamente rilevanti (Tabb. V e VI). I pazienti in TAO richiedono spesso terapie concomitanti con farmaci interferenti, ed in questi casi il medico può prevedere a priori le approssimative variazioni del dosaggio degli AO da adottare. Ad esempio, in caso di inizio di trattamento con amiodarone la dose media di warfarin va diminuita in media del 35% (range 23-46%) (Fig. 1). Tale variazione va effettuata a priori all'inizio della terapia antiaritmica specie in considera-

Tabella V. Interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti.

Antibiotici	Cardiovascolari	Antiflogistici-analgesci	SNC	GI	Miscellanea
Potenziamento della terapia anticoagulante orale					
Cotrimossazolo	ASA	Piroxicam		Cimetidina	Tamossifene
Ciprofloxacina	Amiodarone	Fenilbutazone		Omeprazolo	Danazolo
Eritromicina	Chinidina				
Fluconazolo	Fibrati				
Isoniazide	Propafenone				
Metronidazolo	Propranololo				
Miconazolo	Simvastatina				
Tetracicline	Sulfpirazone, ticlopidina				
Inibizione della terapia anticoagulante orale					
Rifampicina	Colestiramina		Carbamazepina	Sucralfato	Vitamina K
Nafcillina			Fenobarbitale		
			Fenitoina		

ASA = acido acetilsalicilico; GI = gastrointestinale; SNC = sistema nervoso centrale.

Tabella VI. Farmaci relativamente sicuri.

Antibiotici	Cardiovascolari	Antiflogistici-analgesci	SNC	GI	Miscellanea
Penicilline	Atenololo	Paracetamolo	Benzodiazepine	Ranitidina	Metformina
Aminoglicosidici	Disopiramide	Ibuprofene	Triciclici	Pantoprazolo	Vaccinazione antinfluenzale
Enoxacina	Flecainide	Naprossene	SSRI		
Paramomicina	Lidocaina	Corticosteroidi	Sodio valproato		
	Calcioantagonisti		Etosuccimide		
	Furosemide				
	ACE-inibitori				
	Pravastatina				
	Digossina				

SSRI = inibitori selettivi del rilascio di serotonina. Altre abbreviazioni come in tabella V.

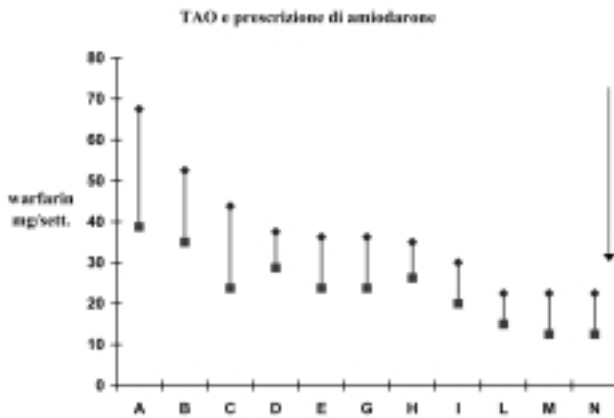


Figura 1. Variazioni (diminuzione) del dosaggio di mantenimento settimanale di warfarin in singoli pazienti dopo associazione del farmaco amiodarone (Pengo et al., dati personali). TAO = terapia anticoagulante orale.

zione del fatto che l'amiodarone viene usualmente somministrato con una dose di carico.

In caso di sospensione del trattamento antiaritmico, vi è una maggiore variabilità e la terapia anticoagulante con warfarin deve essere aumentata mediamente del 63% (range 28-160%). Ovviamente la variazione della percentuale è più elevata alla sospensione essendo la posologia su cui si calcola l'incremento percentuale mediamente più bassa per l'interazione farmacologica (Fig. 2).

Analogamente, quando si inizia un trattamento con farmaci antiepilettici, deve essere previsto un incremento della dose del warfarin che va dal 25% per i barbiturici al 100% per la carbamazepina⁵¹. La terapia con barbiturici o carbamazepina potrebbe essere a sua volta influenzata da quella con AO, in quanto sono stati segnalati casi di crisi epilettiche minori quando i pazienti iniziavano la TAO. Per quanto riguarda i farmaci analgesici-antinfiammatori, la cui associazione alla TAO è molto frequente nella pratica clinica, va ricordato che molti farmaci interferenti sono anche gastrolesivi e possono indurre lesioni facilmente sanguinanti nei pazienti in TAO. Per il trattamento del dolore, soprat-

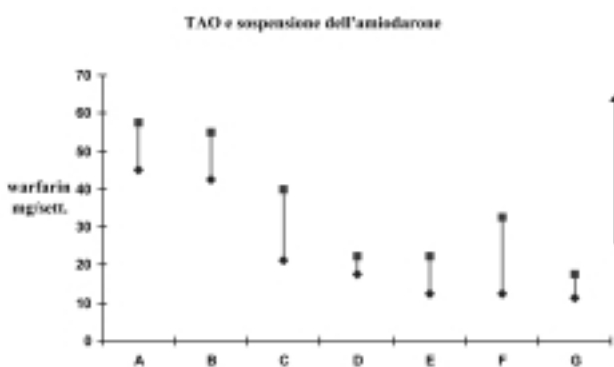


Figura 2. Variazioni (aumento) del dosaggio di mantenimento settimanale di warfarin in singoli pazienti dopo sospensione del farmaco amiodarone (Pengo et al., dati personali). TAO = terapia anticoagulante orale.

tutto se non associato ad infiammazione, si dovrebbero preferire farmaci analgesici puri, come il paracetamolo, e tra gli antinfiammatori quelli a minore gastrolesività, come l'ibuprofene. Recentemente è stata introdotta nella pratica clinica una nuova classe di farmaci antinfiammatori, gli inibitori della cicloossigenasi-2, che dovrebbero essere meno gastrolesivi rispetto ai farmaci antinfiammatori non steroidei tradizionali e non determinare interferenze rilevanti con gli AO. Su questa ultima classe di farmaci sono disponibili tuttavia studi limitati nei volontari sani, per cui la loro associazione alla TAO richiede ancora cautela. Al momento, per questi farmaci non sono segnalate grossolane interferenze farmacologiche nei centri della FCSA, ma una parola definitiva sulla questione necessita di uno studio *ad hoc* su pazienti in TAO stabile.

Gli interventi chirurgici e le manovre invasive in corso di terapia anticoagulante orale

In caso di intervento chirurgico o manovra invasiva in corso di TAO occorre valutare attentamente: 1) il potenziale rischio di eventi tromboembolici qualora la TAO venisse ridotta o sospesa; 2) il rischio emorragico specifico di ciascun intervento o manovra, in relazione all'entità e alla sede del trauma ed alla possibilità di adottare idonee misure emostatiche locali.

Su questo argomento esistono in letteratura diverse linee guida che possono essere consultate⁵²⁻⁵⁵. Schematicamente si possono prefigurare due tipi di comportamento: 1) continuare la TAO; ciò è possibile per situazioni a basso rischio emorragico con trauma dei tessuti superficiali sui quali possono essere applicate misure emostatiche locali (pressione, antifibrinolitici, colla di fibrina), puntura sternale e biopsia osteomidollare, biopsie cutanee, piccola chirurgia dermatologica, biopsie di mucose facilmente accessibili ed esplorabili (cavo orale, vagina), piccola chirurgia oculistica con anestesia topica (cataratta), esami endoscopici senza manovre chirurgiche, estrazioni dentarie. In quest'ultimo caso risultano utili gli emostatici locali, la sutura dei bordi alveolari e gli sciacqui orali con soluzioni di acido tranexamico al 5%, 4-5 min ogni 6 ore per 5-6 giorni associati a terapia antibiotica; 2) sospendere momentaneamente la TAO; in caso di chirurgia in elezione, biopsie a cielo coperto, catterismo cardiaco, ecotransasofageo.

Se non vi è urgenza la TAO va sospesa senza somministrare vitamina K (in genere 5 giorni prima dell'intervento). In tutto il periodo di sospensione della TAO va istituita terapia con eparina a basso peso molecolare, per esempio:

- nadroparina calcica (170 UI/kg/die (in due somministrazioni) (0.1 ml = 950 UI anti-Xa, fiale da 0.3, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0 ml) se vi è rischio embolico alto (pazienti con tromboembolismo venoso recente (< 3 mesi), protesi meccaniche in sede mitralica, vecchie protesi, stenosi mitralica con FA);

• nadroparina calcica 0,4 ml/die in un'unica somministrazione: rischio tromboembolico medio-basso (prote-si meccanica in sede aortica, FA, pregresso tromboem-bolismo venoso).

In ogni caso la somministrazione di eparina che pre-cede l'intervento va omessa e ripresa dopo 24 ore. Nei pazienti con rischio emorragico molto elevato (neurochi-rurgia, prostatectomia, chirurgia in laparoscopia, inter-venti sulla retina), l'eparina va ripresa solo dopo valuta-zione clinica ed in genere dopo almeno 48-72 ore. La TAO deve essere ripresa alla dose abituale in funzione del tempo necessario alla completa riparazione dei tes-suti e non appena consentito dall'alimentazione, mante-nendo l'associazione con l'eparina fino ad un valore di INR nell'intervallo terapeutico per 2 giorni consecutivi.

Per gli interventi chirurgici urgenti è necessario neutralizzare al più presto la TAO somministrando 10-20 mg di vitamina K1 (konakion) per via endovenosa lenta (15-30 min) e procedere all'intervento dopo che l'INR è < 1.5 (in genere dopo 6-12 ore). Per interventi in emergenza si può ripristinare immediatamente un normale meccanismo emostatico infondendo concen-trati del complesso protrombinico (20-30 UI/kg).

In caso di anestesia spinale o peridurale spinale, da-ta la possibile insorgenza di ematomi con compressione midollare e compromissione neurologica, è consigliabi-le eseguire la puntura spinale o il posizionamento del catetere 10-12 ore dopo l'ultima dose, riprendendo la dose successiva ad almeno 12 ore dalla sua rimozione.

Complicanze emorragiche e fallimenti terapeutici della terapia anticoagulante orale

Complicanze emorragiche. È sempre opportuno far riferimento ad un comune sistema di classificazione dell'entità degli eventi emorragici (fatali, maggiori, mi-nori, non rilevanti) secondo lo schema riportato nella tabella VII.

È esperienza comune, ed è stato dimostrato in pas-sato da uno studio retrospettivo⁵⁶ e più recentemente da uno studio prospettico⁵⁷, che l'incidenza di complica-nze emorragiche è più bassa qualora la TAO sia monito-rata da parte di un centro di sorveglianza (oltre ai cen-tri italiani ricordiamo le Anticoagulation Clinics anglo-americane, i Thrombosis Centers olandesi o i Servizi di Emostasi spagnoli), specificatamente preposto a questa attività e con personale allenato allo scopo. Ciò è vero sia rispetto alla conduzione della TAO da parte del me-dico di famiglia che, a maggior ragione, quando vi sia una sorta di automedicazione da parte del paziente stes-so, cosa che si verifica purtroppo con una certa fre-quenza a causa della mancanza di una rete di centri che soddisfi tutte le esigenze emergenti nel territorio.

La FCSA ha recentemente condotto uno studio pro-spettico multicentrico sulle complicanze emorragiche della TAO, che ha coinvolto trentaquattro centri distri-buiti in tutto il territorio nazionale, nel corso del quale ol-

Tabella VII. Classificazione degli eventi emorragici⁴¹.

Emorragie maggiori

Fatali: quando la morte è avvenuta per emorragia (il decesso non sarebbe avvenuto se il paziente non fosse stato in terapia anti-coagulante).

Tutti gli eventi emorragici che si verificano nelle seguenti sedi (indipendentemente dalla loro entità): intracranici (con confer-ma, tomografia assiale computerizzata e/o risonanza magnetica); oculari (con riduzione del visus); nelle articolazioni maggiori; retroperitoneali.

Tutti gli eventi emorragici per i quali è stata necessaria una solu-zione chirurgica o comunque l'applicazione di manovre invasive.

Gli eventi emorragici che hanno provocato una riduzione di emoglobina > 2 g/dl, o per i quali è stato necessario trasfondere due o più unità di sangue.

Emorragie minori

Tutti i fenomeni emorragici che non rientrano nelle categorie so-pra riportate.

NB. Non devono essere considerate tra gli eventi emorragici neppure minori le piccole ecchimosi (meno della grandezza di una moneta e in numero < 5), le epistassi saltuarie (che non han-no richiesto tamponamento), il sanguinamento emorroidario oc-casionale.

tre 2700 pazienti, non selezionati in alcun modo, sono stati seguiti sin dall'inizio del loro trattamento anticoa-gulante, per un periodo totale di follow-up di oltre 2000 anni/paziente. Lo studio ha dimostrato che in pazienti se-guiti da centri federati nella FCSA l'incidenza globale delle complicanze emorragiche è stata certamente bas-sa⁴¹: 7.5% anni/paziente di trattamento. Di queste 0.25% sono state fatali (5, tutte emorragie cerebrali, di cui 4 in pazienti donne), 1.09% maggiori (6 digestive, 5 oculari, 4 cerebrali, 3 ematomi, 2 emottisi, 1 retroperitoneale, 1 ematuria) e 6.2% anni/paziente minori, con prevalenza di ematurie, proctorragie, meno-metrorragie, emorragie digestive, ematomi-ecchimosi, epistassi. L'incidenza di emorragie registrata in questo studio è stata nettamente più bassa (circa un terzo) di quella mediamente osserva-ta in altri studi analoghi di tipo osservazionale e sostan-zialmente sovrapponibile a quella registrata in trial clini-ci, anche recenti, ai quali erano ammessi però solo pa-zienti altamente selezionati e quindi a basso rischio emorragico (studi di tipo sperimentale).

Nel corso dello studio ISCOAT⁴¹ è stato registrato che le seguenti condizioni costituivano fattori di rischio indipendenti per la comparsa di complicanze emorragi-che: 1) valori di INR > 4.5 correlati temporalmente all'evento emorragico (rischio relativo-RR INR < 4.5 = 5.96, p < 0.0001); 2) indicazione alla TAO costituita da una vasculopatia arteriosa periferica o cerebrale (RR verso tutte le altre indicazioni = 1.72, p < 0.001); 3) età > 70 anni (RR < 70 anni = 1.69, p < 0.001); 4) i primi 90 giorni di trattamento (RR del trattamento oltre 90 giorni vs i primi 90 giorni = 1.4, p < 0.001).

In caso di emorragia è d'obbligo quindi eseguire al-meno un PT e un PTT e una conta delle piastrine. Se il

PT è nel range terapeutico e gli altri test sono nella norma è indicato ricercare con particolare attenzione una possibile lesione patologica sottostante, che in alcuni studi^{58,59} è stata effettivamente riscontrata nel 34-50% dei casi, per le emorragie gastrointestinali, e nel 33% dei casi per l'ematuria. In questo modo è spesso possibile ottenere una diagnosi precoce di lesioni di varia natura precedentemente ignote.

Trattamento delle complicanze emorragiche. I presidi terapeutici a nostra disposizione per trattare le complicanze emorragiche al di là della riduzione o sospensione della dose, sono rappresentati dalla vitamina K1 e dagli emoderivati sostitutivi (concentrati di fattori del complesso protrombinico e plasma fresco congelato). La vitamina K richiede almeno 4-6 ore di latenza per divenire efficace, anche quando somministrata per via endovenosa. Essa pertanto non è adeguata in presenza di emorragie importanti ed inoltre, se somministrata in dosi elevate, può creare difficoltà nel riportare in seguito il paziente entro il suo range terapeutico. I concentrati di complesso protrombinico hanno un'efficacia immediata e sono sicuri dal punto di vista della trasmissione di malattie virali; essi però contengono spesso fattori attivati, con conseguente rischio non solo di ipercoagulazione, ma anche di complicanze trombotiche. Più difficile invece la correzione della ipocoagulabilità mediante plasma fresco congelato a causa dei notevoli volumi richiesti; inoltre esso presenta un rischio, seppur ridotto, di trasmissione di malattie virali. È stato recentemente dimostrato che la somministrazione di plasma fresco congelato non è in grado di ottenere una completa normalizzazione del fattore IX, che rimane spesso a livelli insufficienti⁶⁰.

In presenza di sanguinamento in pazienti con INR vicino o al di sotto del target terapeutico, va sempre cercata una componente organica alla base del sanguinamento. Tale ricerca è in genere una visita specialistica in prima battuta (visita urologica in caso di sanguinamento delle vie urinarie), seguita da esami più approfonditi quando indicato.

In presenza di sanguinamento minore ed eccessiva anticoagulazione si può somministrare vitamina K *per os* (Konaktion 1 goccia = 1 mg), 2-3 mg con riduzione a livelli rassicuranti di INR in 24 ore. Non è conveniente utilizzare la via parenterale di somministrazione di vitamina K in caso di emorragie minori per il rischio di reazioni anafilattiche, né usare un dosaggio superiore (5-10 mg) per la possibile induzione di resistenza agli AO.

In caso di sanguinamento maggiore pericoloso per la vita, la coagulazione del sangue va riportata nella norma il più rapidamente possibile. Il metodo raccomandato è quello di usare dei concentrati di fattori II, IX e X (complesso protrombinico) alla dose di 30-50 UI/kg associati a concentrato di fattore VII alla dose di 20-30 UI/kg. In alternativa può essere usato il plasma fresco congelato (15 ml/kg) anche se sono necessari volumi notevoli e non è escluso il rischio di trasmissione virale. In caso di

emorragie maggiori non a rischio vitale, si può somministrare vitamina K 5-10 mg e.v. in soluzione fisiologica 100 ml lentamente e in aggiunta i concentrati dei fattori della coagulazione decidendo caso per caso.

Fallimenti trombotici. Rispetto alla notevole mole di lavori scientifici dedicati alle complicanze emorragiche, relativamente scarsa attenzione è stata attribuita invece alla frequenza con cui si verificano fallimenti trombotici durante la TAO^{61,62}. Lo studio osservazionale ISCOAT ha consentito di analizzare anche le complicanze trombotiche verificatesi nella popolazione analizzata⁶³. L'incidenza globale di complicanze trombotiche è stata del 3.5% anni/paziente di trattamento (1.0% di eventi fatali e 1.9% di maggiori). Nello studio ISCOAT complicanze trombotiche maggiori erano considerate le seguenti: trombosi venosa profonda, embolia polmonare, infarto miocardico, stroke, embolia arteriosa periferica, peggioramento acuto di arteriopatia periferica con necessità di intervento di chirurgia vascolare. Il rischio era significativamente più alto nelle seguenti condizioni (analoghe a quelle rilevate per le emorragie): durante i primi 3 mesi di trattamento, nei soggetti > 70 anni di età e quando l'indicazione al trattamento era rappresentata da una patologia di tipo arterioso. L'incidenza di eventi trombotici era particolarmente elevata (17.5% anni/paziente) in relazione a livelli di INR < 1.5, mentre era solo del 2.3% per valori di INR compresi tra 2.0 e 3.0. Lo studio ha dimostrato quindi l'efficacia di livelli di INR moderati (2.0-3.0), segnalando il rischio di livelli di anticoagulazione più bassi dell'età anziana e di indicazioni non congrue, quali sono, nella maggior parte dei casi, quelle relative alla presenza di patologia arteriosa.

Terapia anticoagulante in gravidanza

La TAO in corso di gravidanza richiede particolare attenzione in considerazione dei rischi materno-fetali che essa comporta e della relativa scarsità di informazioni presenti in letteratura.

I farmaci AO passano la barriera placentare e possono provocare effetti gravi per il feto, con lesioni variabili in base al periodo di gestazione in cui è avvenuta l'esposizione al farmaco:

- effetti teratogeni: condrodiplosia punctata (naso a sella, ipoplasia nasale, bozza frontale, bassa statura), atrofia ottica, cataratta congenita, ritardo mentale. Il rischio di effetti teratogeni sarebbe presente per tutto il primo trimestre e massimo tra la sesta e la nona settimana di gravidanza; l'incidenza di condrodiplosia dopo esposizione a dicumarolici viene stimata tra il 14.6 e il 46.3% tra la sesta e la dodicesima settimana di gestazione⁶⁴;
- emorragie fetali: possono manifestarsi con alterazioni neurologiche (emorragia intracerebrale). Il rischio sarebbe più elevato durante le ultime settimane di gravidanza;

- alterazioni ossee: verosimilmente imputabili alla riduzione delle osteocalcine, fattori vitamina K-dipendenti del metabolismo del calcio.

Nelle donne che presentano un test di gravidanza positivo, la TAO dovrà essere interrotta e sostituita da un'iodonea profilassi con eparina, che potrà essere mantenuta per tutta la gravidanza. La dose di eparina dovrà essere in grado di portare il rapporto di PTT (PTT plasma paziente/PTT plasma normale) intorno a 1.5-2.0 (2.0-2.5 in caso di protesi valvolari meccaniche). A tal fine, sono necessarie dosi piene di eparina (7500-10000 U s.c. 2-3 volte/die), mentre dosaggi inferiori (5000 U s.c. 2-3 volte/die) non sono protettivi⁶⁵. L'uso dell'eparina a basso peso molecolare è un'alternativa sicura⁶⁶ nelle donne per la profilassi secondaria del tromboembolismo venoso, ad esempio, enoxaparina 40 mg/die⁶⁷. Non esistono peraltro studi controllati circa la sicurezza e l'efficacia dell'uso di eparina a basso peso molecolare per la profilassi del tromboembolismo nelle donne con protesi valvolari meccaniche. In prossimità del travaglio, la terapia con eparina dovrà essere sospesa fino a parto avvenuto; successivamente andrà ripresa la TAO. Se il parto è avvenuto mediante taglio cesareo, occorrerà attendere 4-5 giorni per la cicatrizzazione della ferita chirurgica prima della ripresa della TAO, mantenendo la copertura antitrombotica con eparina a dosaggio ridotto. I dicumarolici sono presenti nel latte materno solo in tracce; non è pertanto sconsigliato l'allattamento al seno in corso di TAO⁶⁸.

Vanno ricordati gli effetti collaterali dell'uso dell'eparina. Oltre a un moderato rischio emorragico, esiste una ben definita osteopenia che non sembra comunque aumentare il rischio di fratture spontanee⁶⁴. Il più grave effetto collaterale è costituito dalla piastrinopenia da eparina, mediata da anticorpi antieparina-fattore piastrinico 4 e che può complicarsi con eventi trombotici talora catastrofici. È indispensabile che il medico curante acquisisca personali conoscenze circa questo fenomeno e che disponga alcune cautele (istruzioni alla paziente, controllo della conta piastrinica, dosaggio degli anticorpi antieparina) che sono opportune soprattutto a partire dal quinto-sesto giorno fino alla conclusione del primo mese di terapia⁶⁹.

Le condizioni cliniche per le quali si richiede un'iodonea terapia anticoagulante (TAO o eparina) in gravidanza sono: trombosi venosa profonda ed embolia polmonare in corso di gravidanza, protesi valvolari meccaniche, malattie mieloproliferative con pregresso tromboembolismo, pregresso tromboembolismo venoso idiopatico, anche senza difetti trombofilici associati (dopo il primo trimestre).

L'uso degli apparecchi portatili

È opportuno ricordare che il controllo della terapia è in realtà la semplificazione di un'attività più ampia che consiste nella sorveglianza del paziente in TAO. Infatti, è stato ampiamente dimostrato che il paziente non

adeguatamente informato sulle potenziali complicanze della terapia ed un controllo che prescindendo dalla valutazione clinica del paziente determina un aumento delle complicanze. L'introduzione dei coagulometri portatili per l'autodeterminazione del PT-INR e l'autogestione della TAO rappresenta un modello di gestione la cui efficacia in termini di costo-beneficio, non è ancora completamente definita. Essa è stata presa in considerazione già alla fine degli anni '80 negli Stati Uniti⁷⁰, tuttavia è negli ultimi anni che questo tipo di gestione sta ricevendo consensi sempre più vasti, soprattutto in Germania⁷¹. Studi clinici, recentemente condotti in Olanda⁷² e in Italia⁷³, dimostrano come l'autogestione sia almeno di pari efficacia rispetto alla gestione presso un centro specifico.

Oltre alla completa autogestione della TAO da parte del paziente, esistono delle forme intermedie che prevedono il contributo di altri soggetti quali familiari, medici di medicina generale, specialisti o medici dei centri di sorveglianza. In altre parole il paziente può effettuare in proprio o far eseguire da un familiare la determinazione del PT-INR e quindi ricevere la prescrizione terapeutica da personale medico; oppure la determinazione del PT-INR e la prescrizione sono a totale carico dei medici di medicina generale o medici specialisti che quindi rappresentano a tutti gli effetti i centri di sorveglianza periferici della TAO. Tutto ciò è subordinato ad una corretta istruzione ed educazione di chi partecipa in qualche modo alla sorveglianza e ad una corretta manutenzione e verifica di efficienza (controllo di qualità) dello strumento portatile. Una normativa europea sui dispositivi medici (di cui il coagulometro portatile fa parte) recentemente recepita anche dal nostro paese prevede delle chiare regole in proposito.

Normativa che regola l'uso dei monitor. Il decreto legislativo n. 332 pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale dell'8/09/2000 recepisce la direttiva 98/79 della Comunità Europea relativa ai dispositivi medico-diagnostici *in vitro*. Viene definito come "dispositivo medico-diagnostico *in vitro*" qualsiasi dispositivo medico composto da un reagente, da un prodotto reattivo, da un calibratore, da un materiale di controllo, da un kit, da uno strumento, da un apparecchio, un'attrezzatura o un sistema, utilizzato da solo o in combinazione, destinato dal fabbricante ad essere impiegato *in vitro* per l'esame di campioni provenienti dal corpo umano, inclusi sangue e tessuti donati, unicamente o principalmente allo scopo di fornire informazioni su uno stato fisiologico o patologico, o su un'anomalia congenita, o informazioni che consentono la determinazione della sicurezza e della compatibilità con potenziali soggetti riceventi, o che consentono il controllo delle misure terapeutiche. Anche se non figurano espressamente nell'elenco dei dispositivi, i monitor possono essere inquadrati come dispositivi medico-chirurgici *in vitro*.

La destinazione d'uso dei monitor è "l'utilizzazione alla quale è destinato il dispositivo secondo le indica-

zioni fornite dal fabbricante nell'etichetta, nelle istruzioni per l'uso e nel materiale pubblicitario".

I requisiti essenziali che i monitor dovrebbero soddisfare sono elencati nell'allegato I del decreto legislativo, di seguito riportato:

- ... (*omissis*) "la loro utilizzazione non comprometta direttamente o indirettamente lo stato clinico o la sicurezza dei pazienti ...";
- ... (*omissis*) "devono fornire le prestazioni previste dal fabbricante soprattutto in termini di sensibilità e specificità analitica, esattezza, riproducibilità ...";
- ... (*omissis*) "i dispositivi per test autodiagnostici devono assicurare che il dispositivo possa essere facilmente utilizzato da un profano in tutte le sue fasi";
- "ridurre il più possibile il rischio di errori degli utilizzatori nella manipolazione del dispositivo e nell'interpretazione dei risultati";
- "il manuale d'istruzione deve riportare informazioni sul tipo di campione da utilizzare, le eventuali condizioni speciali di raccolta";
- "il manuale d'istruzione deve riportare l'indicazione circa la necessità di un addestramento particolare";
- "il manuale d'istruzione deve riportare se il suo utilizzo avviene in combinazione con altri dispositivi";
- "il manuale d'istruzione deve riportare informazioni riguardanti la natura e la frequenza delle operazioni di manutenzione e taratura necessarie";
- "le istruzioni devono essere specifiche per i dispositivi per test autodiagnostici e devono comprendere una dichiarazione nella quale sia stabilito chiaramente che l'utilizzatore non deve prendere alcuna decisione di carattere clinico senza consultare prima il proprio medico. Inoltre devono precisare che il paziente può adattare il trattamento soltanto se ha ricevuto la formazione necessaria a tal fine".

Le procedure di valutazione di conformità (requisiti essenziali nel rispetto delle specifiche tecniche comuni) possono essere espletate da organismi autorizzati dal Ministero della Sanità dopo apposita domanda.

Dal 7 dicembre 2003 la direttiva europea per la regolamentazione dei dispositivi medico-diagnostici *in vitro* diventa obbligatoria. I monitor dovrebbero quindi soddisfare i requisiti essenziali di legge di cui sopra, tesi a garantire la qualità dell'INR ottenuto dal singolo paziente "profano".

Pertanto si potrebbe ipotizzare che: 1) l'uso del coagulometro portatile da parte del paziente (o di un familiare o di un operatore sanitario) dovrebbe essere concesso sulla base di un piano terapeutico di durata definita concordato con un centro (o un medico) specialistico, che comunque non superi 1 anno, trascorso il quale il piano terapeutico dovrebbe essere rinnovato; 2) il piano terapeutico deve riportare la certificazione che il paziente (o un familiare o un operatore sanitario) sono stati istruiti all'uso di uno specifico strumento e sono in grado di eseguire correttamente il test. Nel certificato dovrebbe comparire il nome del medico o del centro responsabile della prescrizione terapeutica; 3)

qualora il paziente faccia richiesta di autoprescriversi il trattamento, ciò dovrebbe avvenire dopo istruzione specifica e questo dovrebbe essere riportato sul piano terapeutico; 4) la motivazione all'eventuale rimborsabilità di strumento e reattivi dovrebbe essere riportata nel piano terapeutico (incapacità di deambulazione, abitanti di zone logisticamente poco accessibili, impossibilità di trovare un accesso venoso, ecc.); 5) nel piano terapeutico infine dovrebbe essere riportata l'eventuale modalità di comunicazione del risultato del test ad un centro (o medico) prescrittore e la modalità (fax, cellulare, computer o altri mezzi di comunicazione) di ricezione della prescrizione della terapia.

Riassunto

Negli ultimi anni la terapia con anticoagulanti orali è stata prescritta con sempre maggior misura per la prevenzione primaria e secondaria del tromboembolismo in varie situazioni cliniche. La conduzione ottimale di questo trattamento presuppone alcune condizioni indispensabili, quali l'informazione ed educazione del paziente, un adeguato controllo di laboratorio ed un controllo clinico specifico che prevede la conoscenza e l'aggiornamento su questo argomento. In questa rassegna vengono riportate alcune conoscenze di base e alcuni dati salienti della letteratura dai quali sono desunte quelle informazioni pratiche e quegli accorgimenti che sono necessari per affrontare i problemi legati alla terapia. Va in ogni caso sottolineato che per una buona conduzione del trattamento è necessario seguire un numero congruo di pazienti, archivarne i dati ed allestire un follow-up sistematico.

Parole chiave: Complicanze emorragiche; Prevenzione; Tromboembolia; Warfarin.

Ringraziamenti

Un particolare ringraziamento ai componenti del direttivo della Federazione Italiana dei Centri di Sorveglianza Anticoagulanti (FCSA) (Francesco Baudo, Mauro Berrettini, Nicola Ciavarella, Anton Giulio Dettori, Guido Finazzi, Cesare Manotti, Francesco Marongiu, Marco Moia, Gualtiero Palareti, Sophie Testa, Alberto Tosetto, Armando Tripodi) coautori della guida alla terapia anticoagulante orale della Federazione. La guida ha rappresentato un insostituibile riferimento nella stesura di questa rassegna.

Bibliografia

1. British Committee for Standard in Haematology. Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society for Haematology. Guidelines on oral anticoagulation: third edition. *Br J Haematol* 1998; 101: 374-87.

2. Acar J, Jung B, Boissel JP, et al. AREVA: multicenter randomized comparison of low-dose versus standard-dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Circulation* 1996; 94: 2107-12.
3. Pengo V, Barbero F, Banzato A, et al. A comparison of moderate with moderate-high intensity of oral anticoagulant treatment in patients with mechanical heart valve prostheses. *Thromb Haemost* 1997; 77: 839-44.
4. Turpie AG, Gent M, Laupacis A, et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart valve replacement. *N Engl J Med* 1993; 329: 524-9.
5. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McNulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 183-7.
6. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen P, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001; 119 (Suppl 1): S194-S206.
7. Pengo V, Legnani C, Noventa F, Palareti G on behalf of the ISCOAT Study Group. Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. A Multicenter Inception Cohort Study. *Thromb Haemost* 2001; 85: 418-22.
8. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke. Concepts and controversies. *Stroke* 2001; 32: 803-8.
9. Klein AL, Grimm RA, Murray D, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1411-20.
10. Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye RL. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981; 47: 525-31.
11. Cheng JW, Spinler SA. Should all patients with dilated cardiomyopathy receive chronic anticoagulation? *Ann Pharmacother* 1994; 28: 604-9.
12. Dries DL, Rosenberg YD, Waclawiw M, Domanski MJ. Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with systolic dysfunction and sinus rhythm: evidence for gender differences in the studies of left ventricular dysfunction trials. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1074-80.
13. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA* 1999; 282: 2058-67.
14. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. *Lancet* 1997; 350: 389-96.
15. Hurlen M, Smith P, Arnesen H. Effects of warfarin, aspirin and the two combined, on mortality and thromboembolic morbidity after myocardial infarction. The WARIS-II (Warfarin-Aspirin Reinfarction Study) design. *Scand Cardiovasc J* 2000; 34: 168-71.
16. Cairns JA, Theroux P, Lewis HD Jr, Ezekowitz M, Meade TW. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 2001; 119 (Suppl 1): S228-S252.
17. Hirsh J. Oral anticoagulant drugs. *N Engl J Med* 1991; 324: 1865-75.
18. A double blind trial to assess long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. The Sixty Plus Reinfarction Group. *Lancet* 1980; 2: 989-94.
19. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 147-52.
20. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. Anticoagulants in Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. *Lancet* 1994; 343: 499-503.
21. Azar AJ, Cannegieter SC, Deckers JW, et al. Optimal intensity of oral anticoagulation after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1349-55.
22. Cairns JA. Oral anticoagulants or aspirin after myocardial infarction? *Lancet* 1994; 343: 497-8.
23. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
24. SPREAD. Ictus cerebrale: linee guida italiane. Health, Milano 1999.
25. SPREAD. Ictus cerebrale: linee guida italiane. Catel, Milano 2001.
26. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. *Ann Neurol* 1997; 42: 857-65.
27. Hull RD, Delmore T, Genton E, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1979; 302: 855-8.
28. Hull RD, Delmore T, Carter C, et al. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1982; 306: 189-94.
29. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340: 91-7.
30. Prins MH, Hutten B, Koopman MMW, Büller HR. Long-term treatment of venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 892-8.
31. Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulant Trial Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 393-8.
32. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580-7.
33. Streiff MB. Vena caval filters: a comprehensive review. *Blood* 2000; 95: 3669-77.
34. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 409-15.
35. van der Meer J, Hillige HL, Kootstra GJ, et al for the CABADAS Research Group. Prevention of one-year vein-graft occlusion after aortocoronary-bypass surgery: a comparison of low-dose aspirin plus dipyridamole, and oral anticoagulants. *Lancet* 1993; 342: 257-64.
36. Stein PD, Dalen JE, Goldman S, Théroux P. Antithrombotic therapy in patients with saphenous vein and internal mammary artery bypass graft. *Chest* 2001; 119 (Suppl 1): S278-S285.
37. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-9.
38. Leon M, Baim D, Popma J, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-71.
39. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 1998; 98: 1597-603.
40. MRC. The Medical Research Council's General Practice

- Research Framework. Thrombosis Prevention Trial (TPT). *Lancet* 1998; 351: 233-41.
41. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996; 348: 423-8.
 42. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1665-70.
 43. Pengo V, Zasso A, Barbero F, Biasiolo A, Rampazzo P, Brocco T. Initiation of warfarin treatment in outpatients with non-rheumatic atrial fibrillation: a scheme for early indication of maintenance dose. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 1998; 4: 274-6.
 44. Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, Crowther M, Mof-fat K, Hirsh J. Comparison of 5 mg and 10 mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1977; 126: 133-6.
 45. Tait RC, Sefcick A. A warfarin induction regimen for out-patient anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Br J Haematol* 1998; 101: 450-4.
 46. Barcellona D, Vannini ML, Fenu L, Balestrieri C, Marongiu F. Warfarin or acenocoumarol: which is better in the management of oral anticoagulants? *Thromb Haemost* 1998; 80: 899-902.
 47. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C. A simple scheme to initiate oral anticoagulant treatment in outpatients with non-rheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1214-6.
 48. Pengo V, Banzato A, Garelli E, Zasso A, Biasiolo A. Reversal of excessive effect of regular anticoagulation: low oral dose of phytonadione (vitamin K1) compared with warfarin discontinuation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4: 739-41.
 49. Crowther MA, Julian J, McCarty D, et al. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 1551-3.
 50. Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interaction of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med* 1994; 121: 676-83.
 51. Cropp JS, Bussey HI. A review of enzyme induction of warfarin metabolism with recommendations for patient management. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 917-28.
 52. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of patients with Valvular Heart Disease). *Circulation* 1998; 98: 1949-84.
 53. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997; 336: 1506-11.
 54. Kearon C. Perioperative management of long-term anticoagulation. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24 (Suppl 1): 77-83.
 55. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001; 119 (Suppl 1): S8-S21.
 56. Cortelazzo S, Finazzi G, Viero P, et al. Thrombotic and hemorrhagic complications in patients with mechanical heart valve prosthesis attending an anticoagulation clinic. *Thromb Haemost* 1993; 69: 316-20.
 57. Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1641-7.
 58. Wilcox CM, Truss CD. Gastrointestinal bleeding in patients receiving long-term anticoagulant therapy. *Am J Med* 1988; 84: 683-90.
 59. Landefeld CS, Rosenblatt MW, Goldman L. Bleeding in outpatients treated with warfarin: relation to the prothrombin time and important remediable lesions. *Am J Med* 1989; 87: 153-9.
 60. Makris M, Greaves M, Phillips WS, Kitchen S, Rosendaal FR, Preston FE. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost* 1997; 77: 477-80.
 61. Fihn SD, McDonnell M, Martin D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. *Ann Intern Med* 1993; 118: 511-20.
 62. Gitter MJ, Jaeger TM, Petterson TM, Gersh BJ, Silverstein MD. Bleeding and thromboembolism during anticoagulant therapy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 725-33.
 63. Palareti G, Manotti C, D'Angelo A, et al. Thrombotic events during oral anticoagulant treatment: results of the inception-cohort, prospective, collaborative ISCOAT study. ISCOAT study group (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy). *Thromb Haemost* 1997; 78: 1438-43.
 64. Ginsberg JS, Hirsh J, Turner DC, Levine MN, Burrows R. Risks to the fetus of anticoagulant therapy during pregnancy. *Thromb Haemost* 1989; 61: 197-203.
 65. Ginsberg JS. Thromboembolism and pregnancy. *Thromb Haemost* 1999; 82: 620-5.
 66. Sanson BJ, Lensing AWA, Prins MH, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999; 81: 668-72.
 67. Ellison J, Walker ID, Greer IA. Antenatal use of enoxaparin for prevention and treatment of thromboembolism in pregnancy. *BJOG* 2000; 107: 1116-21.
 68. Clark SL, Porter TF, West FG. Coumadin derivatives and breast-feeding. *Obstet Gynecol* 2000; 95 (Part 1): 938-40.
 69. Rodeghiero F, Castaman G. La piastrinopenia da eparina. *Atti del 35° Congresso Nazionale SIE* 1995; 141-8.
 70. Ansell J, Holden A, Knapic N. Patient self-management of oral anticoagulant guided by capillary (fingerstick) whole blood prothrombin times. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2509-11.
 71. Taborski U, Muller-Berghaus G. State of the art of patient self-management for control of oral anticoagulation. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 43-7.
 72. Cromheecke ME, Levi M, Colly LP, et al. Oral anticoagulation self-management and management by a specialistic anticoagulation clinic: a randomized cross-over comparison. *Lancet* 2000; 356: 97-102.
 73. Cosmi B, Palareti G, Moia M, et al. Assessment of patient capability to self-adjust oral anticoagulant dose: a multicenter study on home use of portable prothrombin time monitor (COAGUCHECK). *Haematologica* 2000; 85: 826-31.