

# Prevenzione del tromboembolismo nella fibrillazione atriale non reumatica: un aggiornamento

Vittorio Pengo, Raffaele De Caterina\*

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi, Padova, \*Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti, Istituto di Fisiologia Clinica del CNR, Pisa

## Key words:

Antiplatelet drugs;  
Atrial fibrillation;  
Oral anticoagulants;  
Thromboembolism.

Randomized clinical trials have demonstrated the efficacy and safety of oral anticoagulants in the prevention of systemic thromboembolism in nonrheumatic atrial fibrillation. The benefit of this treatment is particularly evident in patients in whom atrial fibrillation is associated with a major risk factor for systemic thromboembolism (patients > 75 years of age, history of hypertension, previous left ventricular failure or previous systemic thromboembolism) or those in whom two minor risk factors are present (patients between 65 and 75 years of age, diabetes, ischemic heart disease). According to these recommendations, all the patients > 75 years of age with chronic or paroxysmal atrial fibrillation should receive oral anticoagulant treatment to maintain an INR between 2.0 and 3.0. However, as the risk of bleeding during oral anticoagulant treatment increases with age, the benefit/risk ratio should always be evaluated in elderly patients.

Although high risk patients do not benefit from aspirin treatment, aspirin or other antiplatelet agents might be indicated in medium risk patients or in those in whom the risk of bleeding with oral anticoagulants is considered too high. New antithrombotic regimens will be tested in the near future.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (9): 972-979)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 14 febbraio 2001; accettato il 17 aprile 2001.

Per la corrispondenza:

Dr. Vittorio Pengo

Sezione di Cardiologia  
Dipartimento di Medicina  
Clinica e Sperimentale  
Università degli Studi  
Ospedale Ex Busonera  
Via Gattamelata, 64  
35128 Padova  
E-mail:  
vittorio.pengo@unipd.it

## Introduzione

La fibrillazione atriale (FA) è la più comune delle aritmie cardiache, con una frequenza che aumenta progressivamente con l'età<sup>1-4</sup>. Lo studio di Framingham<sup>5</sup> ha dimostrato che l'ictus ischemico si manifesta con frequenza significativamente più alta (5.6 volte) nei pazienti con FA rispetto ai soggetti in ritmo sinusale, anche nei casi in cui la FA non si associa a valvulopatia reumatica (FA non reumatica). Questa rassegna si propone di riassumere le basi per le attuali raccomandazioni in tema di prevenzione del tromboembolismo arterioso nella FA non reumatica e le possibili alternative terapeutiche attualmente sotto esame.

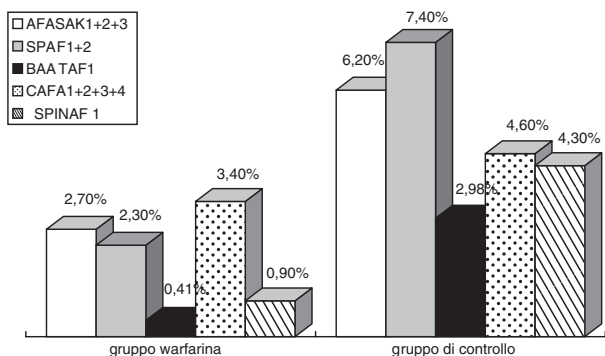
## L'opportunità dell'uso degli anticoagulanti orali

Mentre il trattamento con farmaci anticoagulanti orali a lungo termine non è in discussione quando la FA è associata a valvulopatia reumatica, solo alla fine degli anni '80 sono stati pubblicati i risultati di un trial clinico per i pazienti con FA non reumatica<sup>6</sup>; successivamente numerosi altri studi sono comparsi in letteratura<sup>7-11</sup>.

Il trattamento con warfarina determina una riduzione del rischio di eventi primari considerati che varia, a seconda degli studi, dal 26% (studio CAFA<sup>10</sup>) all'86% (studio BAATAF<sup>9</sup>), senza un significativo aumento di emorragie maggiori (Fig. 1). Non sembra pertanto etico, al momento attuale, privare i pazienti con FA cronica o parossistica (che costituivano la popolazione valutata negli studi clinici) di una prevenzione farmacologica mediante anticoagulanti orali. Va però detto che nei vari studi vi è stata un'alta percentuale di pazienti esclusi rispetto a quelli considerati (60.5% per lo studio AFASAK<sup>6</sup>, 92.8% per lo SPAF<sup>7,8</sup> e 93.4% per lo SPINAF<sup>11</sup>). Ciò si traduce in genere in una scarsa trasferibilità dei risultati nella popolazione generale affetta da FA non reumatica: di qui la necessità di un'accurata valutazione dei criteri di esclusione per individuare la popolazione che effettivamente si giovi del trattamento con scarso rischio emorragico.

## Farmaci antiplastrinici

L'uso alternativo di acido acetilsalicilico (ASA) non è efficace alla dose di 75



**Figura 1.** Riduzione del tasso annuale degli endpoint considerati nei vari studi. L'endpoint principale è stato l'ictus cerebrale ischemico negli studi BAATAF e SPINAF, mentre negli altri studi l'endpoint è stato cumulativo (ictus cerebrale; embolia periferica; attacco ischemico transitorio; emorragia cerebrale o fatale).

mg/die<sup>6</sup> né a quella di 375 mg/die nei pazienti > 75 anni<sup>8</sup>. L'ASA non è stato efficace nel gruppo di controllo del BAATAF, nel quale è stato assunto nel 43% dei casi. L'ASA alla dose di 325 mg/die si è dimostrato efficace nel ridurre gli eventi primari considerati nello studio SPAF<sup>8</sup>, anche se il tasso annuale degli eventi primari considerati è stato, in questo studio, del 3,6%, quindi nettamente superiore a quello riportato per la warfarina nello stesso SPAF (2,3%) e in tutti gli altri studi.

Nemmeno i risultati dello SPAF II<sup>12</sup> hanno contribuito a fare chiarezza su questo punto. In questo studio sono stati valutati 1100 pazienti, di cui 715 di età < 75 anni e 385 di età superiore. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere warfarina a dosi tali da aumentare l'INR in un range compreso tra 2.0 e 4.5, oppure ASA alla dose di 325 mg/die. Vi è stata una riduzione del tromboembolismo cerebrale e sistemico con warfarina sia nei pazienti di età < 75 anni (-25%) che in quelli di età > 75 anni (-30%). Lo studio SPAF II ha messo chiaramente in evidenza che l'ASA, alla dose di 325 mg/die, non è utile in alcune categorie di soggetti: tali le donne > 75 anni, i soggetti con insufficienza ventricolare sinistra (frazione di accorciamento < 25%), soggetti con pressione arteriosa sistolica > 160 mmHg, o con precedente tromboembolismo.

### La somministrazione combinata di anticoagulanti orali e aspirina: lo studio SPAF III

I soggetti ad alto rischio identificati nello studio SPAF II sono stati randomizzati in un nuovo studio (SPAF III<sup>13</sup>) a ricevere warfarina, a dosi tali da portare l'INR tra 2.0 e 3.0, oppure warfarina fino ad un INR massimo di 1.5 con l'aggiunta di ASA 325 mg/die.

Lo studio SPAF III ha dimostrato che la terapia con anticoagulanti orali ad un'intensità tale da mantenere un INR tra 2.0 e 3.0 in pazienti con FA non reumatica ad alto rischio di embolizzazione riduce significativamente gli eventi tromboembolici (ictus ische-

mico + embolizzazione periferica) rispetto al trattamento con ASA e anticoagulante a basso dosaggio. Questo avviene senza differenze rilevanti nelle complicanze emorragiche. Questi dati sono stati confermati da uno studio retrospettivo, che ha mostrato come dosaggi di anticoagulanti orali che mantengono valori di INR < 2.0 aumentino il rischio di ictus ischemico, che diviene massimo in assenza di trattamento (INR 1)<sup>14</sup>.

### Mini-dosi di warfarina

I risultati di questi studi hanno indotto altri ricercatori a chiudere precocemente i loro studi volti a valutare l'efficacia di dosaggi minimi di warfarina nella prevenzione del tromboembolismo cardiogeno. Così è stato per gli studi AFASAK 2<sup>15</sup> e MIWAF<sup>16</sup>. I dati comunque raccolti in questi studi sono in linea con le conclusioni dello SPAF III, indicando cioè che un trattamento con anticoagulanti orali a bassa intensità non è in grado di impedire la formazione di trombi in atrio sinistro e la successiva embolizzazione.

In sintesi possiamo quindi concludere che la prevenzione dell'ictus tromboembolico non si ottiene con intensità molto bassa (INR < 1.5) di anticoagulazione, e solo parzialmente con ASA in soggetti a basso rischio.

### Intensità del trattamento anticoagulante

Ma qual è l'intensità ottimale del trattamento con anticoagulanti orali per ottenere la migliore efficacia con la massima sicurezza? Il primo studio di prevenzione primaria nella FA non reumatica (AFASAK-1) ha dimostrato l'efficacia degli anticoagulanti orali in un range terapeutico di INR compreso tra 2.8 e 4.2, ma successivamente si è visto che anche un range compreso tra 2.0 e 3.5 era sufficiente<sup>7,8</sup>, come pure uno compreso tra 1.5 e 2.7<sup>9</sup>. Secondo alcuni, l'efficacia clinica potrebbe essere persa con valori di INR < 2.0<sup>14</sup>, secondo altri con valori < 1.5<sup>13</sup>. In via cautelativa si è stabilito che il range terapeutico ottimale per questi pazienti sia un trattamento con intensità che mantenga valori di INR compresi tra 2.0 e 3.0.

### Identificazione dei soggetti a rischio

I primi cinque studi sull'uso di anticoagulanti orali nella FA non reumatica sono stati analizzati in una metanalisi<sup>17</sup>. In essa sono stati valutati 3706 pazienti che al momento dell'inclusione avevano una FA cronica nell'88% dei casi e una FA parossistica nel 12%. In questa metanalisi i pazienti nel gruppo placebo avevano un'incidenza annuale di ictus ischemico del 4.5%. Gli anticoagulanti orali hanno ridotto l'ictus ischemico

all'1.4% per anno (riduzione del rischio 68%). La warfarina riduceva il rischio di ictus ischemico in tutte le classi di età, eccetto che nei pazienti con età < 65 anni senza altri fattori di rischio. In questo gruppo l'incidenza annuale di ictus ischemico era dell'1%, sia in presenza che in assenza di profilassi con anticoagulanti orali. La metanalisi ha inoltre evidenziato che fattori di rischio indipendenti per l'ictus ischemico erano l'età, il pregresso tromboembolismo, l'ipertensione arteriosa e il diabete.

La stessa analisi dei fattori di rischio tromboembolico nel gruppo warfarina a basso dosaggio più aspirina dello studio SPAF III<sup>13,18</sup> ha confermato come fattori di rischio il pregresso tromboembolismo, l'ipertensione arteriosa (definita come pressione arteriosa sistolica > 160 mmHg) e l'età avanzata nel sesso femminile, ma ha pure incluso, tra i fattori di rischio, lo scompenso cardiaco negli ultimi 3 mesi (o una frazione di accorciamento < 25% all'ecografia transtoracica), mentre il diabete non figura tra i fattori di rischio in questo studio. I pazienti molto anziani con almeno un fattore di rischio sono in ambedue le analisi considerati ad alto rischio di ictus ischemico (circa 8% all'anno). In un'analisi più recente su tutti i partecipanti agli studi SPAF, nel braccio ASA o ASA + bassissimo dosaggio di warfarina, sono stati confermati i fattori di rischio per ictus ischemico già citati, ma è emerso anche che il sesso femminile e la terapia con estrogeni sono ulteriori fattori di rischio indipendenti, mentre un regolare consumo di alcool sembra un fattore protettivo<sup>19</sup>. I criteri ecocardiografici, ed in particolare le dimensioni dell'atrio sinistro, non sono un fattore di rischio indipendente per ictus ischemico.

### Fibrillazione atriale non reumatica senza particolari fattori di rischio: lo studio PATAF

Recentemente è stato pubblicato uno studio condotto dai medici di medicina generale olandesi, nel quale i pazienti con FA e senza un'indicazione precisa al trattamento con anticoagulanti orali sono stati randomizzati in due gruppi in relazione alla possibilità o meno di ricevere un trattamento standard con anticoagulanti orali<sup>20</sup>. Nel primo gruppo sono stati randomizzati a ricevere ASA 150 mg/die oppure anticoagulanti orali a dosaggio basso (INR 1.1-1.6) o medio (INR 2.5-3.5), mentre nel secondo gruppo potevano ricevere ASA oppure anticoagulanti orali a basso dosaggio. Gli autori hanno concluso che, nella popolazione di pazienti con FA non reumatica seguiti dal medico di medicina generale, sia gli anticoagulanti orali ad intensità standard che gli anticoagulanti orali a bassa intensità non sono superiori ad ASA nel prevenire gli eventi considerati (ictus, embolia sistemica, emorragia maggiore, morte vascolare). Va ricordato che in questo studio l'età > 78 anni era considerata una controindicazione alla terapia standard.

### Raccomandazioni dell'American College of Chest Physicians

Nella Sesta Consensus Conference dell'American College of Chest Physicians<sup>21</sup> è stato deciso di considerare fattori di rischio maggiore per FA non reumatica quelli comuni alle due analisi sopramenzionate<sup>17,18</sup>, mentre il diabete e la coronaropatia sono stati considerati fattori di rischio minore. Le indicazioni conclusive della Consensus Conference sono riportate in tabella I.

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 ritenga di ripristinare il ritmo sinusale o tale ripristino non sia possibile.

Va ricordato che i pazienti con FA parossistica (intermittente) possono essere classificati a rischio tromboembolico usando gli stessi criteri che si impiegano per la forma cronica<sup>22</sup>.

### Trattamento nei pazienti anziani

Per quanto detto sopra, in assenza di controindicazioni, il trattamento anticoagulante nella FA non reumatica viene raccomandato in tutti i soggetti di età > 75 anni<sup>23</sup>. Questa è una posizione netta molto rilevante nella pratica clinica, dato che la maggior parte dei pazienti con FA ha un'età avanzata. A questo proposito, tuttavia, il British Committee for Standard in Haematology sottolinea che la decisione di trattare con anticoagulanti orali un paziente con FA non reumatica molto anziano con altre patologie associate vada presa su base individuale<sup>24</sup>. È infatti noto che il rischio di sanguinamento nei soggetti trattati con anticoagulanti orali aumenta con l'età<sup>25,26</sup>.

**Tabella I.** Stratificazione del rischio tromboembolico nella fibrillazione atriale non reumatica.

Fattori di rischio	Trattamento raccomandato
Un fattore di rischio maggiore*, oppure > 1 fattore di rischio minore**	Warfarina (target INR 2.5, range 2.0-3.0)
Un fattore di rischio minore**	ASA 325 mg/die o warfarina (target INR 2.5, range 2.0-3.0)
Nessun fattore di rischio	ASA 325 mg/die

ASA = acido acetilsalicilico. \* precedente attacco ischemico transitorio, embolia sistemica o ictus ischemico, ipertensione, funzione ventricolare sinistra depresso, età > 75 anni; \*\* età 65-75 anni, diabete mellito, cardiopatia ischemica.

L'incidenza annuale di emorragie maggiori è stata bassa nella maggior parte degli studi di prevenzione primaria ( $\leq 2.1\%$ ), mentre è stata sorprendentemente alta nello studio SPAF II<sup>12</sup>. Quest'ultimo studio differiva dagli altri in quanto considerava pazienti molto anziani e un'intensità notevole di trattamento anticoagulante (INR tra 2.0 e 4.5). Un alto tasso annuale di emorragie maggiori è stato rilevato anche nello studio MIWAF nel gruppo di pazienti con età media di 74 anni trattato con warfarina in modo convenzionale (2.6%)<sup>16</sup>. Nello studio MIWAF tutte le emorragie maggiori verificatesi senza una causa predisponente sono avvenute con un INR  $> 3.0$ . Gli studi SPAF II e MIWAF ribadiscono quindi il concetto che il rischio di sanguinamento aumenta con l'età e con l'intensità del trattamento anticoagulante. Altri fattori di rischio per il sanguinamento sono stati riportati in letteratura, ma necessitano di essere confermati in altri studi. Il pregresso sanguinamento gastroenterico sembra essere un fattore di rischio importante<sup>27</sup>, meno lo sono invece altri fattori quali un pregresso ictus ischemico o la presenza di alcune condizioni di comorbidità, quali infarto miocardico recente, creatininemia  $> 1.5$  mg/dl, ematocrito  $< 0.30$ , diabete<sup>28</sup>.

Analizzando gli eventi emorragici nei pazienti aruolati per FA nello studio ISCOAT<sup>29</sup> è emerso che le emorragie maggiori si verificavano più frequentemente nei soggetti con età  $> 75$  anni (tasso annuale 5.1%) rispetto a quelli di età inferiore (1%). Questo dato è molto simile a quello dello SPAF II, in cui il tasso annuale di emorragie maggiori era del 4.2% nei soggetti  $> 75$  anni e dell'1.7% nei soggetti con età inferiore<sup>12</sup>. Se si considerano solo le donne  $> 75$  anni con FA non reumatica, nello studio ISCOAT il tasso annuale di emorragie maggiori sale a 7.4% (2 dei 5 eventi sono stati emorragie cerebrali fatali).

Dato che i pazienti con età  $> 75$  anni senza altri fattori di rischio hanno un tasso annuale di ictus cerebrale pari a 3.5%<sup>17</sup>, il trattamento di 100 pazienti per un anno eviterebbe circa 2 eventi ischemici cerebrali, al prezzo però di determinare circa 7 episodi di emorragia maggiore<sup>29</sup>. Pertanto, in questa categoria specifica di pazienti, il trattamento potrebbe non essere indicato.

Nel paziente con FA non reumatica ed età  $> 75$  anni è necessario fare un primo bilancio rischio/beneficio del trattamento anticoagulante. In primo luogo vanno considerati i fattori di rischio maggiori per tromboembolismo (profilo di rischio tromboembolico: precedenti attacchi ischemici transitori o ictus ischemico, ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco o ridotta frazione di eiezione del ventricolo sinistro, diabete, coronaropatia). Vanno quindi considerati i fattori di rischio emorragico (profilo di rischio emorragico: precedenti emorragie maggiori). Un possibile schema di comportamento potrebbe essere il seguente:

- in presenza di età  $> 75$  anni e altri fattori di rischio tromboembolico, il trattamento anticoagulante è fortemente raccomandabile;

- in presenza di età  $> 75$  anni e altri fattori di rischio tromboembolico, ma con un profilo di rischio emorragico positivo, va valutato il singolo caso;
- in presenza di età  $> 75$  anni senza altri fattori di rischio tromboembolico, potrebbe essere più prudente trattare il paziente con ASA o non trattare affatto il paziente, se contemporaneamente è presente un profilo emorragico.

Una volta deciso il trattamento, questo va iniziato con dosi vicine a quelle di mantenimento (ad esempio 2.5-5 mg/die di warfarina), ed il monitoraggio deve essere particolarmente attento nei primi 3 mesi di trattamento<sup>25</sup>.

In ogni caso prima di trattare questi pazienti con farmaci anticoagulanti orali è utile:

- valutare il grado di attenzione mediante il test di Hodgkinson, dato che la sua positività si associa ad un'aumentata frequenza di eventi emorragici<sup>30</sup>;
- informarsi sulle modalità di controllo della terapia anticoagulante orale, in quanto la frequenza delle complicanze emorragiche e dei fallimenti terapeutici è legata alle modalità di sorveglianza del trattamento<sup>31,32</sup>.

### Cardioversione elettrica o farmacologica

La conversione elettrica o farmacologica della FA a ritmo sinusale è una pratica diffusa, indicata quando la FA provochi disturbi al paziente o quando vi siano notevoli probabilità di successo, come una FA insorta da meno di 12 mesi oppure in presenza di atrio sinistro di dimensioni normali<sup>33,34</sup>.

La cardioversione ha successo nel 76-100% dei casi, e nel 25-81% i pazienti restano a ritmo sinusale per 6-12 mesi<sup>35</sup>. Il mantenimento del ritmo è tanto più durevole quanto più recente è stata l'insorgenza della FA, anche se le dimensioni dell'atrio sinistro sembrano essere altrettanto importanti. La terapia antiaritmica favorisce il mantenimento del ritmo sinusale anche se, in alcuni casi, sembra aumentare la mortalità.

L'embolia sistemica è una possibile complicanza della cardioversione elettrica o farmacologica della FA convertita a ritmo sinusale. Purtroppo non esistono studi clinici randomizzati e prospettici che abbiano valutato l'utilità della terapia anticoagulante per prevenire le embolie. In uno studio di coorte prospettico, Bjerke-lund e Orning<sup>36</sup> hanno dimostrato che nei pazienti non trattati con anticoagulanti orali si aveva un'incidenza di tromboembolismo del 5.3%, mentre in quelli trattati con anticoagulanti orali l'incidenza era dello 0.8%. Altri studi di minore rilevanza hanno dimostrato la superiorità degli anticoagulanti orali rispetto al non trattamento<sup>37,38</sup>.

Le raccomandazioni della letteratura sull'impiego degli anticoagulanti orali si basano quindi su evidenze non certe e su osservazioni riguardanti la formazione del trombo in atrio<sup>39,40</sup>. Un trombo neofornato richiede almeno 2 settimane per divenire fermamente adeso al miocardio atriale. Inoltre, dopo la cardioversione, una



valida contrazione atriale può non ricomparire per 2 settimane o più<sup>41,42</sup>. Perciò, nei pazienti che hanno FA di durata non nota o > 48 ore, la terapia anticoagulante dovrebbe essere somministrata per 3 settimane prima della cardioversione (elettrica o farmacologica) e continuata per almeno 3-4 settimane dopo la cardioversione, se non a lungo termine.

Con l'introduzione dell'ecocardiografia transesofagea si è pensato di poter individuare i pazienti a rischio; in assenza di trombi in atrio o in auricola sinistra il paziente potrebbe essere trattato con eparina e.v. (a dosi tali da prolungare il tempo di tromboplastina parziale attivato a valori di 1.4-1.7 volte la norma) nel periodo (1-4 giorni) immediatamente precedente la cardioversione, e poi per tutto il giorno successivo alla manovra<sup>43</sup>. Tuttavia studi successivi hanno documentato degli episodi di ictus cerebrale a breve distanza dalla cardioversione in pazienti con FA che non avevano presentato trombi in auricola sinistra all'ecocardiogramma transesofageo<sup>41,44,45</sup>. Si pone pertanto il problema della sensibilità dell'ecocardiografia transesofagea alla presenza di trombi in auricola sinistra. Per questi motivi sembra tuttora raccomandabile, per la prevenzione del tromboembolismo, una terapia con anticoagulanti orali per 3 settimane prima e 4 settimane dopo la cardioversione, mantenendo un INR compreso tra 2.0 e 3.0. A questo scopo i pazienti vengono posti in trattamento con anticoagulanti orali senza dose carico, iniziando con un dosaggio pari a quello supposto di mantenimento (ad esempio 5 mg/die). La dose di mantenimento può essere raggiunta con molto ritardo, ed il periodo di inizio del trattamento è quello più gravato da complicanze emorragiche o episodi tromboembolici (dati ISCOAT<sup>25</sup>).

Inoltre il paziente, specie se anziano, deve sottoporri a frequenti controlli di laboratorio dell'INR (almeno 2 volte nelle prime 2 settimane di trattamento), con i conseguenti aggiustamenti posologici.

### **Possibili alternative future agli anticoagulanti orali**

I risultati complessivi di studi nella FA non reumatica suggeriscono che la riduzione nel rischio di ictus ischemico da parte dell'ASA è di circa il 21%. Anche se con gli ampi limiti di confidenza di tale stima, al punto da comprendere anche lo zero (e pertanto potenzialmente indicanti un effetto nullo<sup>46</sup>), è assai plausibile che l'ASA offra una protezione parziale rispetto a quella offerta dagli anticoagulanti orali. Rimane del tutto aperto il quesito se la parzialità della protezione relativa da ASA sia in parte ovviabile mediante l'uso di regimi antiplastrinici più efficaci dell'ASA stesso. Agenti antiplastrinici intrinsecamente più potenti, o combinazioni di agenti antiplastrinici potrebbero risultare simili alla warfarina quanto ad efficacia nella profilassi a lungo termine dei pazienti con FA a rischio intermedio o alto, ma avere minori effetti collaterali emorragici.

Il gruppo italiano SIFA<sup>47</sup> ha riportato che l'indobufene, un inibitore reversibile della ciclossigenasi, dato a 100-200 mg 2 volte al giorno, era parimenti efficace rispetto alla warfarina a dose aggiustata nella prevenzione dell'ictus in 916 pazienti con FA non valvolare e recente episodio cerebrovascolare, con una frequenza di eventi a 12 mesi del 10% nel gruppo warfarina e del 12% nel gruppo indobufene. In questo studio il tasso di eventi ischemici cerebrali sembra particolarmente elevato nel gruppo trattato con anticoagulanti orali, che può essere in parte giustificato dalla difficoltà di mantenere un'anticoagulazione stabile all'inizio del trattamento<sup>25</sup>. La superiorità dell'indobufene sull'ASA non è mai tuttavia stata convincentemente dimostrata, e l'analisi del loro meccanismo d'azione preclude comunque la possibilità di una somministrazione combinata.

La combinazione ASA-dipiridamolo è risultata superiore all'ASA da solo nella prevenzione secondaria dell'ictus, in base ai risultati di un singolo studio<sup>48</sup>. I risultati di tale studio differiscono da quelli di diversi studi precedenti che hanno utilizzato tale combinazione, e l'ipotesi di una maggiore efficacia della combinazione ASA-dipiridamolo rispetto alla sola ASA non appare al momento attuale ancora sufficientemente documentata.

La combinazione di ticlopidina e ASA è un'altra opzione teoricamente percorribile. Tale combinazione si è dimostrata superiore all'anticoagulazione nella prevenzione della trombosi dopo posizionamento di uno stent coronarico<sup>49</sup>. L'adozione di un tale trattamento combinato appare tuttavia limitata dagli effetti collaterali connessi con l'uso della ticlopidina, principalmente la possibilità di sviluppo di neutropenia e di porpora trombocitopenica trombotica, eventi che, per quanto rari, sono gravi, e non accettabili in un trattamento necessariamente a lungo termine quale quello della FA.

Il clopidogrel è una tienopiridina simile alla ticlopidina con proprietà antiplastriniche. Il farmaco inibisce selettivamente l'aggregazione piastrinica indotta dall'adenosina difosfato senza effetti diretti sul metabolismo dell'acido arachidonico<sup>50,51</sup>. Il clopidogrel ha avuto uno sviluppo clinico relativamente unico, con un singolo grande studio clinico di fase III, il CAPRIE<sup>52</sup>, per valutarne l'efficacia e la sicurezza d'uso a 75 mg contro ASA 325 mg/die.

Complessivamente, il CAPRIE ha dimostrato una differenza di efficacia piccola, ma significativa, a favore del clopidogrel. Sia il clopidogrel che l'ASA, alle dosi "intermedie" utilizzate, sono stati ben tollerati nello studio CAPRIE. La frequenza di eruzioni cutanee gravi o diarrea grave è stata maggiore con il clopidogrel che non con l'ASA, mentre disturbi gastrointestinali ed emorragie sono stati più frequenti con l'ASA. Non è stata trovata maggior frequenza di neutropenia con il clopidogrel rispetto all'ASA. In base a tali risultati, il clopidogrel è stato recentemente approvato dalla Food and Drug Administration degli Stati Uniti per la riduzione di eventi connessi all'aterosclerosi in pazienti

con ictus recente, recente infarto o con malattia vascolare periferica dimostrata. RegISTRAZIONI del farmaco sono avvenute in vari paesi europei e, del tutto recentemente, in Italia. La complementarità del meccanismo d'azione e la sicurezza del clopidogrel e dell'ASA a basse dosi suggeriscono che la loro combinazione possa produrre effetti antitrombotici additivi o sinergici in soggetti ad alto rischio, con un accettabile margine di sicurezza<sup>53-55</sup>. Sono in corso attualmente diversi studi per valutare tale possibilità. Nell'unico di tali studi già completato, lo studio CLASSICS<sup>56</sup>, il clopidogrel, con o senza dose carico iniziale, in associazione all'ASA è stato paragonato alla combinazione ticlopidina + ASA in un totale di poco meno di 1000 pazienti per 4 settimane dopo l'applicazione di uno stent coronarico. La combinazione clopidogrel + ASA è stata complessivamente ben tollerata. Complessivamente, meno pazienti nei due bracci di trattamento comprendenti il clopidogrel hanno dovuto sospendere il trattamento per effetti collaterali di qualsiasi tipo rispetto ai pazienti allocati al trattamento comprendente ticlopidina.

La combinazione clopidogrel + ASA è anche in corso di valutazione a lungo termine (1 anno) nello studio CURE<sup>57</sup> in pazienti con angina instabile e infarto non Q. Al momento attuale il profilo di tollerabilità della combinazione appare accettabile. Dunque la combinazione clopidogrel + ASA appare superiore in termini di efficacia rispetto ai singoli farmaci somministrati isolatamente. È pertanto proponibile che un tale trattamento possa essere competitivo con gli anticoagulanti orali nei pazienti in cui esiste attualmente tale raccomandazione. Tale ipotesi è l'oggetto di uno studio programmato (Clopidogrel-Aspirin Atrial Fibrillation Study), la cui fase pilota (CLAAF-Pilot) è appena iniziata.

## Riassunto

Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia degli anticoagulanti orali nella prevenzione del tromboembolismo nella fibrillazione atriale non reumatica. Il beneficio maggiore di questo trattamento si ottiene nei pazienti a particolare rischio tromboembolico che sono stati identificati mediante metanalisi nei gruppi di controllo degli studi clinici controllati. Sono risultati a particolare rischio tromboembolico quei pazienti che presentano almeno un fattore di rischio maggiore (soggetti > 75 anni, storia di ipertensione arteriosa, storia di scompenso cardiaco, pregresso tromboembolismo) oppure due fattori di rischio minore (età compresa tra 65 e 75 anni, diabete, coronaropatia). Secondo questo schema, tutti i soggetti > 75 anni con fibrillazione cronica o parossistica dovrebbero essere trattati, in assenza di controindicazioni maggiori, con anticoagulanti orali a mantenere un INR compreso tra 2.0 e 3.0. Data la maggiore incidenza di eventi emorragici maggiori negli anziani in trattamento anticoagulante, è sempre utile fare una valutazione generale del rischio/beneficio

nel singolo paziente. Nei pazienti ad alto rischio, l'aspirina si è dimostrata scarsamente efficace, mentre l'aspirina e altri farmaci antiplastrinici possono essere utili in pazienti con rischio medio-basso oppure in quelli in cui il rischio di sanguinamento con anticoagulanti orali è superiore al beneficio. Nuove strategie antitrombotiche in questi pazienti saranno sperimentate nei prossimi anni.

*Parole chiave:* Anticoagulanti orali; Antiplastrinici; Fibrillazione atriale; Tromboembolismo.

## Bibliografia

1. Ostrander LD Jr, Brandt RL, Kielsberg MO, Epstein FH. Electrocardiographic findings among the adult population of a total natural community, Tecumseh, Michigan. *Circulation* 1965; 31: 888-9.
2. Kulbertus HE, Leval-Rutten FD, Bartsch P, Petit J. Atrial fibrillation in the elderly ambulatory patients. In: Kulbertus HE, Olsson SB, Schlepper M, eds. *Atrial fibrillation*. Kiruna: Molndal, 1992: 148-57.
3. Kitchin AH, Milne JS. Longitudinal survey of ischaemic heart disease in randomly selected sample of older population. *Br Heart J* 1977; 39: 889-93.
4. Orndahl G, Thulesius O, Hood B. Incidence of persistent atrial fibrillation and conduction defects in coronary heart disease. *Am Heart J* 1972; 84: 120-31.
5. Wolf PA, Dawber TR, Thomas E Jr, Kannel WB. Epidemiological assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978; 28: 973-7.
6. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK Study. *Lancet* 1989; 1: 175-9.
7. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study Group Investigators. Preliminary report of the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 863-8.
8. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study Group Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991; 84: 527-39.
9. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323: 1505-11.
10. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 349-55.
11. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1406-12.
12. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for the prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343: 687-91.
13. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. 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.
14. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996; 335: 540-6.

15. Gullov AL, Keofoed BG, Petersen P, et al. Fixed mini-dose warfarin and aspirin alone and in combination versus adjusted-dose warfarin for the stroke prevention in atrial fibrillation. Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin and Anticoagulation study (the AFASAK 2 study). *Arch Intern Med* 1998; 158: 1513-21.
16. Pengo V, Zasso A, Barbero F, et al. Effectiveness of fixed minidose warfarin in the prevention of thromboembolism and vascular death in nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 82: 433-7.
17. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-57.
18. SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. *JAMA* 1998; 279: 1273-7.
19. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation; analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 1999; 30: 1223-9.
20. Hellemons BSP, Langenberg M, Vermeer F, et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in nonrheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin (PATAF study). *BMJ* 1999; 319: 958-64.
21. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen P, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001; 119: 194S-206S.
22. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty 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.
23. Laupacis A, Albers GW, Dalen JE, Dunn MI, Jacobson AK, Singer D. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1998; 114 (Suppl): 579S-589S.
24. Guidelines on oral anticoagulation: third edition. *Br J Haematol* 1998; 101: 374-8.
25. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996; 348: 423-8.
26. Fihn SD, Callaghan CM, Martin DC, et al. The risk for and the severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. *Ann Intern Med* 1996; 124: 970-9.
27. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989; 87: 144-52.
28. Beyth BJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105: 91-9.
29. Pengo V, Legnani C, Noventa F, Palareti G. Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding: a multicenter inception cohort study. *Thromb Haemost* 2001; 85: 418-22.
30. Palareti G, Poggi M, Guazzaloca G, Savino A, Coccheri S. Assessment of mental ability in elderly anticoagulated patients: its reduction is associated with a less satisfactory quality of treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997; 8: 411-7.
31. 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.
32. Pengo V, Peruzzi P, Marzari A, Zanon F, Banzato A, Schivazappa L. Advantages of a specific ambulatory for patients following oral anticoagulant therapy. *G Ital Cardiol* 1989; 19: 1125-8.
33. Dittrich HC, Erickson JS, Schneiderman T, et al. Echocardiographic and clinical predictors for outcome of elective cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989; 63: 193-7.
34. Henry WL, Monganroth J, Pearlman AS, et al. Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation* 1976; 53: 273-9.
35. Cairns JA, Connolly SJ. Nonrheumatic atrial fibrillation. Risk of stroke and role of antithrombotic therapy. *Circulation* 1991; 84: 469-81.
36. Bjerkelund CJ, Orning OM. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to D.C. electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1969; 23: 208-16.
37. Weimberg DM, Mancini GBJ. Anticoagulation for cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989; 63: 745-6.
38. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, Loop FD, Trohman FG. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 851-5.
39. Stein B, Halperin JL, Fuster V. Should patients with atrial fibrillation be anticoagulated prior to cardioversion? *Cardiovasc Clin* 1990; 21: 231-47.
40. Moreyra E, Finkelhor RS, Cebul RD. Limitation of transesophageal echocardiography in the risk assessment of patients before nonanticoagulated cardioversion from atrial fibrillation and flutter: an analysis of pooled trial. *Am Heart J* 1995; 129: 71-5.
41. Black IW, Fatkin D, Sagar KB, et al. Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation. A multicenter study. *Circulation* 1994; 89: 2509-13.
42. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, et al. Impaired left atrial function after cardioversion. Relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1535-40.
43. Manning WJ, Silverman DI, Gordon SPF, et al. Cardioversion from atrial fibrillation without prolonged anticoagulation with use of transesophageal echocardiography to exclude the presence of atrial thrombi. *N Engl J Med* 1993; 328: 750-5.
44. Salca S, Saeian K, Sagar KB. Cerebral thromboembolization after cardioversion of atrial fibrillation in patients without transesophageal echocardiographic findings of left atrial thrombus. *Am Heart J* 1993; 126: 722-4.
45. Black IW, Hopkins AP, Lee LCL, et al. Evaluation of transesophageal echocardiography before cardioversion of atrial fibrillation and flutter in nonanticoagulated patients. *Am Heart J* 1993; 126: 375-81.
46. Atrial Fibrillation Investigators. The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1237-40.
47. Morocutti C, Amabile G, Fattapposta F, et al, for the SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) Investigators. In-dobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke* 1997; 28: 1015-21.
48. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1-13.
49. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after

- placement of coronary artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-9.
50. Herbert JM, Frehel D, Vallee E, et al. Clopidogrel, a novel antiplatelet and antithrombotic agent. *Cardiovasc Drug Rev* 1993; 11: 180-98.
51. Savi P, Heilmann E, Nurden P, et al. Clopidogrel: an antithrombotic drug acting on the ADP-dependent activation pathway of human platelets. *Clin Appl Thromb Hemost* 1996; 2: 35-42.
52. CAPRIE Steering Committee. A randomised blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
53. De Caterina R, Sicari R, Bernini W, Lazzarini G, Buti Strata G, Giannessi D. Benefit/risk profile of combined antiplatelet therapy with ticlopidine and aspirin. *Thromb Haemost* 1991; 65: 504-10.
54. Herbert JM, Bernat A, Samama M, Maffrand JP. The anti-aggregating and antithrombotic activity of ticlopidine is potentiated by aspirin in the rat. *Thromb Haemost* 1996; 76: 94-8.
55. Lecompte TP, Lecrubier C, Bouloux C, et al. Antiplatelet effects of the addition of acetylsalicylic acid 40 mg daily to ticlopidine in human healthy volunteers. *Clin Appl Thromb Hemost* 1997; 3: 245-50.
56. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, for the CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624-9.
57. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Programme. Rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J* 2000; 21: 2033-41.