



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Infermieristica

**La competenza infermieristica
nella gestione della terapia
anticoagulante orale**

Relatore: Chiar.ma
Antonella Battistini

Tesi di Laurea di:
Damiano Mariotti

A.A. 2019/2020

INDICE

1. INTRODUZIONE	1
1.1 Epidemiologia della Fibrillazione atriale	3
1.2 La terapia anticoagulante orale nella prevenzione del tromboembolismo.....	5
1.3 Stratificazione del rischio.....	7
2. OBIETTIVO	9
3. MATERIALI E METODI	9
4. RISULTATI	10
4.1 L'aderenza alla terapia anticoagulante	10
4.2 Farmaci e alimenti che interferiscono con la terapia anticoagulante	14
4.3 Gestione dei sanguinamenti e delle complicanze emorragiche	16
4.4 Educazione terapeutica al paziente in terapia anticoagulante orale...	20
4.5 Monitoraggio tramite coagulometro portatile	22
5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	24
6. BIBLIOGRAFIA	27

1. INTRODUZIONE

La terapia anticoagulante orale rappresenta un approccio essenziale per il trattamento e la gestione di numerose condizioni patologiche tra cui la *fibrillazione atriale*, le *valvulopatie*, le *sostituzioni valvolari*, la *cardiomiopatia dilatativa*, la prevenzione delle complicanze e recidive di *infarto*, trattamento e prevenzione delle complicanze e recidive di *trombosi venosa profonda* ed *embolia polmonare*.^[1] Se da un lato questa terapia riduce significativamente il rischio embolico, l'altra faccia della medaglia è rappresentata dal rischio di sanguinamento. Per oltre mezzo secolo gli antagonisti della vitamina K, di cui i farmaci più conosciuti sono il *warfarin* e l'*acenocumarolo*, sono stati gli unici anticoagulanti orali disponibili per la prevenzione delle complicanze tromboemboliche nei pazienti affetti da patologie quali *fibrillazione atriale*, *valvulopatie* e *trombosi venosa profonda*.^[1] Seppur ancora oggi rappresentino un punto di riferimento nella pratica clinica, l'uso di questi farmaci è gravato da un basso indice terapeutico (indice di sicurezza del farmaco), dalle molteplici interazioni con gli alimenti e farmaci nonché dalla costante necessità di monitoraggio e aggiustamento della posologia che rendono difficile mantenere l'effetto anticoagulante nell'intervallo desiderato. [2]

Questi farmaci esplicano la loro azione riducendo i livelli plasmatici delle proteine della coagulazione (F. II, VII, IX, X e delle proteine inibitorie C ed S) la cui sintesi dipende dalla vitamina K. Inibendo i fattori della coagulazione sono in grado di determinare una condizione di ipocoagulabilità.^[1] Nell'ultimo decennio la terapia anticoagulante orale è divenuta più ampia e il complicato utilizzo del *warfarin* ha reso necessario lo sviluppo dei nuovi anticoagulanti orali diretti (DOAC o NAO) i quali pur avendo caratteristiche farmacologiche diverse perseguono comunque lo stesso effetto terapeutico. Tra questi vi sono gli inibitori diretti della trombina (*dabigatran*) e gli inibitori diretti del fattore Xa (*endoxaban*, *apixaban* e *rivaroxaban*).^[3] E' stato stimato che in Italia i pazienti in trattamento con terapia anticoagulante orale (TAO) siano oltre un milione, cioè circa il 2% della popolazione.^[4] In modo particolare l'utilizzo di questi farmaci è cresciuto negli ultimi 20 anni seppur allo stesso tempo si ritiene che siano sottoutilizzati in base alle condizioni cliniche in cui invece sono indicati. Se è vero che l'aderenza alla terapia rappresenta un aspetto centrale per tutte le terapie farmacologiche, per quella anticoagulante lo è particolarmente dal momento che sia il sovradosaggio che la scarsa

aderenza sono associate a complicanze gravi e pericolose per il paziente. Oltre all'identificazione dei fattori che incidono negativamente su una buona aderenza, i pazienti che assumono anticoagulanti orali devono essere istruiti riguardo il rischio di eccessiva anticoagulazione, in modo particolare nei pazienti che hanno più di 65 anni di età, livelli di anticoagulazione elevati (INR > 4.0), insufficienza renale, uso concomitante di farmaci quali gli antiaggreganti piastrinici e antiinfiammatori non steroidei (FANS).^[5] L'aderenza alla terapia e un'adeguata gestione della stessa rappresentano un problema di centrale importanza in quanto l'uso discontinuo o scorretto dei farmaci è associato ad un aumentato rischio di mortalità e di ricoveri potenzialmente evitabili.^[6] L'educazione e il sostegno dei pazienti costituiscono perciò un punto centrale dell'assistenza, specialmente per tutte quelle condizioni patologiche croniche che richiedono l'assunzione di farmaci per un lungo periodo di tempo, o ancor di più quando il farmaco stesso è da considerarsi un salvavita ed errori nel suo utilizzo possono esporre la persona a rischi importanti.^[6] Questo comporta la necessità di una collaborazione da parte di tutti gli operatori sanitari relativamente ad una maggior conoscenza di questa terapia e ad una più facile gestione della stessa, la quale può determinare una riduzione delle ospedalizzazioni e ricoveri potenzialmente inutili.

¹ Anna Maria di Giulio, Alfredo Gorio, Stephana Carelli [...] Farmacologia generale e speciale per le lauree sanitarie (seconda edizione), 2018. Casa Editrice PICCIN. Pag. 128-129, 168, da 174 a 186

² Vivian Auyeung, Jignesh P. Patel, John K. Abdou. Anticoagulated Patient's perception of their illness, their beliefs about the anticoagulant therapy prescribed and the relationship with adherence: impact of novel oral anticoagulant therapy – study protocol for The Switching Study: a prospective cohort study, 2016

³ Regione Emilia Romagna: pacchetti informativi sui farmaci i nuovi anticoagulanti orali nella fibrillazione atriale, 2013

⁴ Damiano Parretti, Piero Grilli e Fernanda Bastiani per SIMG, Cesare Manotti, Daniela Poli e Sophie Testa per FCSA: Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche: Documento di consensus SIMG-FCSA sulle corrette procedure di anticoagulazione

⁵ William Pezzotti – Nursing 2012 Volume 42 – Issue 2 – p. 26-34 - Using anticoagulants to steer clear of clots

⁶ Dorian Battigelli, Ovidio Brignoli, Giuliano Ermini - Disease Management: Fibrillazione Atriale in Medicina Generale – 2013

1.1 Epidemiologia della Fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale è l'aritmia cardiaca sostenuta più comunemente riscontrata ed una delle malattie cardiovascolari più frequenti. ^[7] L'incidenza nella popolazione generale aumenta con l'avanzare dell'età, risultando essere dello 0,12-0,16% nelle persone di età inferiore ai 49 anni, dell'1,7-4% tra i 60-70 anni raggiungendo il 13-18% nelle persone di età superiore agli 80 anni. ^{[7][8]} La prevalenza della fibrillazione atriale è maggiore negli uomini rispetto alle donne con un rapporto di 2:1. ^[7] Negli ultimi decenni questa aritmia è divenuta un problema di salute pubblica rilevante parallelamente ad un importante incremento di spesa sanitaria nei paesi occidentali. ^{[7][9][10]} Si prevede che nei prossimi decenni l'incidenza della fibrillazione atriale aumenterà sensibilmente tanto da poter quasi parlare di "epidemia globale": è stato stimato difatti che quasi 18 milioni di persone in Europa soffriranno di questa patologia entro il 2060. ^[9] La previsione di questo incremento è giustificata dall'aumento di età della popolazione mondiale, da una migliore sopravvivenza in seguito ad eventi cardiovascolari e malattie croniche, ed una migliore tecnologia a disposizione per la diagnosi di fibrillazione atriale ed altre aritmie. ^[11] Nella fibrillazione atriale l'attività elettrica e caotica degli atri determina un'inadeguata contrazione degli stessi con conseguente riduzione della velocità del flusso sanguigno, il quale ristagnando può portare alla formazione di trombi. Questi si formano prevalentemente a livello di una struttura presente all'interno degli atri chiamata *auricola*, in modo particolare in quella sinistra.

Di per sé l'aritmia pur non essendo pericolosa per la vita ne influenza in maniera significativa la qualità stessa, essendo associata a sintomi e disturbi importanti nonché a gravi complicanze quali ictus ed embolia sistemica. ^[8] In modo particolare la fibrillazione atriale aumenta il rischio di ictus di cinque volte ed è responsabile di circa il 20% di tutti gli ictus ischemici. ^[12] L'ictus a sua volta rappresenta la prima causa di disabilità e invalidità nel mondo, la seconda di demenza e la terza di morte.

La fibrillazione atriale solitamente evolve da episodi parossistici sporadici e di breve durata ad episodi sempre più frequenti e duraturi fino a raggiungere una condizione di persistenza. ^[13] Viene classificata in cinque tipi, in base alla sua presentazione, durata e cessazione spontanea degli episodi:

- *Di nuova insorgenza*: fibrillazione atriale non precedentemente diagnosticata, indipendentemente dalla durata dell'aritmia o dalla gravità dei sintomi correlati
- *Parossistica*: gli episodi cessano spontaneamente, nella maggior parte dei casi entro 48 ore, anche se alcuni possono continuare fino a 7 giorni. Se la cardioversione dell'aritmia avviene spontaneamente entro 7 giorni la fibrillazione atriale deve essere considerata parossistica.
- *Persistente*: l'aritmia dura più di 7 giorni non interrompendosi spontaneamente. Sono compresi anche gli episodi di aritmia che vengono risolti tramite cardioversione farmacologica o elettrica dopo 7 o più giorni.
- *Persistente di lunga durata*: l'aritmia continua per un anno o più dal momento in cui viene intrapresa una strategia per il controllo del ritmo
- *Permanente*: in cui non vengono intrapresi interventi per il controllo del ritmo o se sono stati effettuati si sono dimostrati inefficaci. Qualora venga adottata una strategia per il controllo del ritmo l'aritmia viene definita come "fibrillazione atriale di lunga durata". La fibrillazione atriale permanente è quella accettata sia dal medico che dal paziente.

⁷ Maryam Kavousi, Department of Epidemiology, Universtiy Medical center Rotterdam, Netherlands -Differences in Epidemiology and Risk Factors for Atrial Fibrillation Between Women and Man: 31 January 2020

⁸ Massimo Zoni-Berisso, fabrizio Lercani - Epidemiology of Atrial Fibrillation: European Perspective: 30 marzo 2014

⁹ Giuseppe Ippolito, Fabian Sanchis-Gomar, Gianfranco Cervellin - Global Epidemiology of Atrial Fibrillation: An Increasing Epidemic and Public Health Challenge: January 2020

¹⁰ Jelena Korney, Christin S. Borschel [...] - Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel methods and new insights: June 2020

¹¹ David Conen - Epidemiology of Atrial Fibrillation, European Heart Journal: april 2018

¹² Boston Scientific Advancing science for life: 2015 - Informazioni generali, il rischio di ictus nella fibrillazione atriale

¹³ Società Europea di Cardiologia (ESC) - Linee Guida ESC 2020 per la diagnosi e il trattamento della fibrillazione atriale – Task Force per la diagnosi e il trattamento della Fibrillazione atriale

1.2 La terapia anticoagulante orale nella prevenzione del tromboembolismo

Gli anticoagulanti sono farmaci in grado di inibire la formazione di un trombo, la sua estensione o la sua embolizzazione, seppur non siano in grado di lisare il trombo stesso. Essi comprendono le *eparine* e gli *anticoagulanti orali*, quest'ultimi a loro volta distinti in *antagonisti della vitamina K* e *anticoagulanti orali diretti*.^[1] Ad oggi soltanto i farmaci anticoagulanti orali hanno dimostrato di prevenire il tromboembolismo nei pazienti con fibrillazione atriale. Gli antiaggreganti piastrinici (es. *aspirina* o *clopidogrel*) sono meno efficaci pertanto non sono indicati per la prevenzione dell'ictus.^[14] Gli effetti collaterali associati alla terapia anticoagulante orale sono rappresentati da gravi episodi di sanguinamento, anche dette "*emorragie maggiori*" comprendenti le emorragie intracraniche, oculari, retroperitoneali e nelle articolazioni maggiori, e le "*emorragie minori*" quali epistassi, gengivorragie ed ecchimosi.^[1] Complicanze non emorragiche associate alla terapia anticoagulante sono poco frequenti e sono rappresentate dalle *reazioni da ipersensibilità* (eritemi, dermatiti, alopecia) che possono insorgere anche a distanza di mesi dall'inizio del trattamento, e le *alterazioni cutanee* di cui la più temibile è la necrosi cutanea da dicumarolici.^{[1][15]} Quest'ultima complicanza è causata dalla trombosi dei capillari e delle venule del derma in soggetti con deficit degli inibitori della coagulazione (proteine C e S).

La terapia anticoagulante è controindicata in maniera *assoluta* in gravidanza durante il primo trimestre (il *warfarin* ha effetto teratogeno) e nelle ultime settimane per il rischio emorragico del neonato, in caso di recenti episodi di grave sanguinamento (specie se intracranico o gastrointestinale) e in caso di piastrinopenia grave.^{[1][15]} Controindicazioni *relative* possono esserci in presenza di patologie specifiche in cui la terapia anticoagulante orale va considerata un trattamento ad alto rischio e deve quindi essere comparata con altri possibili trattamenti, come nel caso di malattie psichiatriche, etilismo e scarsa compliance del paziente, gravidanza (al di fuori del periodo di controindicazione assoluta), ipertensione arteriosa grave non controllata, grave insufficienza epatica, neoplasie avanzate, attività che comportano elevate probabilità di traumi.

¹ Anna Maria di Giulio, Alfredo Gorio, Stephana Carelli [...] - Farmacologia generale e speciale per le lauree sanitarie (seconda edizione) 2018 - Casa Editrice PICCIN, pag.128-129, 168, da 174 a 186

¹⁴ Società Europea di Cardiologia - Linee guida pocket ESC versione 2016: linee guida per la diagnosi e il trattamento della fibrillazione atriale

¹⁵ Guido Finazzi, Gualtiero Palareti, Alessandro Filippi, Augusto Zaninelli - Guida alla Terapia anticoagulante orale per medici di medicina generale: marzo 2000

1.3 Stratificazione del rischio

La fibrillazione atriale ad oggi interessa il 2% della popolazione in Italia. Essa è associata ad un aumentato rischio di ictus ischemico (*stroke*), rappresentando quindi la causa più comune ed evitabile di ictus. Gli ictus correlati alla fibrillazione atriale tendono ad essere più invalidanti, con maggior tassi di recidive e mortalità associate. ^[12] La prevenzione delle complicanze tromboemboliche rappresenta quindi uno degli obiettivi fondamentali della terapia. Tuttavia il rischio di ictus non è omogeneo pertanto deve essere valutato anche il contesto clinico del paziente. ^{[15][16]} I pazienti con fibrillazione atriale che devono essere trattati con terapia anticoagulante orale richiedono una precisa valutazione per quanto riguarda il rapporto tra rischi e benefici, rispettivamente quello trombotico ed emorragico. ^[17] Per poter valutare il rischio tromboembolico a lungo termine è stata definita una scala di valutazione in grado di stratificare il rischio e di guidarne la profilassi per ciascun soggetto con fibrillazione atriale. Il punteggio CHA₂DS₂-VASc prende in considerazione tutti i fattori di rischio per stroke, ossia l'ipertensione arteriosa, il diabete, l'età avanzata, il sesso femminile ecc. La profilassi antitrombotica mediante l'anticoagulazione orale è raccomandata con un punteggio CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 negli uomini e ≥ 3 nelle donne, nei soggetti che non hanno controindicazioni. ^{[13][17]} In tutti i pazienti con fibrillazione atriale, oltre al rischio di ictus deve essere valutato anche quello emorragico, in quanto rappresenta il più importante e temibile effetto collaterale della terapia antitrombotica. In questo caso il punteggio HAS-BLED serve per valutare il rischio di sanguinamenti nei soggetti che devono iniziare o che sono in corso di terapia anticoagulante, oltre che per rilevare, monitorare e correggere i fattori di rischio modificabili. ^{[15][16]} Questo indice pertanto considera parametri quali l'ipertensione non controllata, storia di sanguinamento, l'INR "labile" cioè scarsamente controllato, contemporanea assunzione di farmaci quali aspirina o FANS e il consumo di alcool.

¹⁶ Mark J. Alberts, John Eikelboom - Antithrombotic therapy for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: december 2012

¹⁷ Edoardo Gronda, Luigi Palareti - CHADS2 e CHA2DS2VASc-score: la guida facile alla prevenzione dello stroke cardiogeno

¹⁸ Federico Nardi, Michele Massimo Giulizia, Furio Colivicchi [...] - I nuovi anticoagulanti orali nella prevenzione del tromboembolismo nella fibrillazione atriale: scenari clinici e prospettive future: 2016

¹⁹ Società Europea di Cardiologia (ESC) - 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio – Thoracic Surgery (EACTS)

C (Congestive heart failure) insufficienza cardiaca congestizia o disfunzione ventricolare sinistra	1
H (Hypertension) ipertensione	1
A (Age) età ≥ 75 anni	2
D (Diabetes mellitus) diabete	1
S (history of Stroke, TIA) storia di ictus/TIA	2
V (Vascular disease, including myocardial infarction) malattie vascolari	1
A (Age 65 – 74) età compresa 65 – 74 anni	1
Sc (Sex category) sesso femminile	1

Tabella 1: CHA₂DS₂-VASc score

H (Hypertension) ipertensione arteriosa > 160	1
A (Abnormal renal and hepatic function) funzione renale e/o epatica anormali	1 o 2
S (Stroke) pregresso stroke	1
B (Bleeding) sanguinamento anamnestico	1
L (INR labile) < 60% del tempo in range terapeutico TTR	1
E (Età > 65 anni)	1
D (uso concomitante di FANS, antiaggreganti piastrinici o abuso di alcool)	1 o 2

Tabella 2: HAS-BLED score

2. OBIETTIVO

La stesura di questa tesi si pone come obiettivo quello di incrementare le conoscenze degli Infermieri riguardo la terapia anticoagulante orale, facilitando in questo modo un'educazione mirata alla persona sia per quanto riguarda l'adesione al trattamento che la prevenzione e la gestione delle possibili complicanze emorragiche.

3. MATERIALI E METODI

Per la stesura della tesi è stata effettuata una revisione narrativa della letteratura a seguito di ricerche bibliografiche condotte sulla banca dati biomedica PubMed. I termini digitati nella ricerca sono stati “atrial fibrillation”, “atrial fibrillation epidemiology”, “oral anticoagulation therapy”, “oral anticoagulation risk of bleeding”, “adherence to oral anticoagulation therapy”, “adherence to long term therapies”. Sono stati inoltre consultati documenti delle Aziende Ospedaliere regionali pubblicati nei rispettivi Siti Aziendali.

4. RISULTATI

4.1 L'aderenza alla terapia anticoagulante

L'aderenza alla terapia è stata definita dall'*Organizzazione Mondiale della Sanità* come “la misura in cui il comportamento di una persona – nell'assumere farmaci, seguire una dieta, e/o attuare cambiamenti nello stile di vita – corrisponde alle raccomandazioni dei professionisti sanitari e condivise del paziente. ^{[20][21]} La *compliance* e la *persistenza* rappresentano i due principali concetti di aderenza alla terapia farmacologica. Mentre col termine *compliance* intendiamo l'adesione del paziente alle prescrizioni farmacologiche del medico in relazione al dosaggio e alla frequenza con cui questi vengono assunti, il termine *persistenza* indica quanto il paziente mantiene la terapia farmacologica nel tempo. ^{[22][23]} Ad oggi l'utilizzo del termine *aderenza* è preferito dai professionisti sanitari rispetto a quello di *compliance*, in quanto quest'ultimo suggerisce un atteggiamento di passività del paziente nel seguire le indicazioni del medico, il cui trattamento è invece basato su una reciproca alleanza. ^[23] L'adeguata assunzione di un farmaco dipende sia dall'aderenza che dalla persistenza, dal momento che un paziente può essere persistente nella terapia (proseguendola nel tempo) ma anche non aderente se assume un dosaggio diverso da quello che invece gli è stato prescritto. Allo stesso modo egli può essere aderente ma non persistente nel momento in cui interrompe di sua volontà o assume in maniera discontinua la terapia. ^[23] Per poter valutare l'aderenza alla terapia farmacologica possono essere utilizzati metodi *diretti* o *indiretti*, ognuno dei quali presenta rispettivamente vantaggi e svantaggi. Tra i metodi *diretti* vi sono l'osservazione diretta all'assunzione del farmaco (tipicamente in ospedale) e la misurazione delle concentrazioni plasmatiche dello stesso o dei suoi metaboliti nel sangue e nelle urine. Tuttavia questi metodi per quanto oggettivi ed affidabili risultano essere impraticabili su larga scala oltre che notevolmente costosi. ^{[23][24][25]} I metodi *indiretti* comprendono invece i questionari compilati dal paziente, la valutazione della risposta clinica, la tenuta di un diario clinico riguardo i farmaci assunti, il conteggio delle compresse rimaste e la frequenza con cui le prescrizioni vengono rinnovate. Seppur questi ultimi siano metodi meno costosi e di più semplice applicazione sono soggetti, a lungo termine, a distorsioni conscie o inconscie da parte del paziente e non sempre forniscono una stima affidabile. ^{[23][24][25]}

L'aderenza alla terapia risulta essere più favorevole nelle malattie acute piuttosto che in quelle croniche che necessitano quindi trattamenti a lungo termine o per tutta la vita, riducendosi in maniera considerevole dopo 6 mesi dalla prescrizione. Nell'ambito dei farmaci cardiovascolari l'aderenza ai trattamenti farmacologici viene ritenuta adeguata quando il paziente assume almeno l'80% delle dosi che gli sono state prescritte. [25] La terapia anticoagulante orale in modo particolare risulta efficace se è persistente. L'interruzione alla terapia con gli antagonisti della vitamina K è stata stimata di circa il 30% durante il primo anno di trattamento, raggiungendo il 50% entro i 3 anni. [25][26][27][28]

Una scarsa aderenza determina conseguenze importanti da punto di vista clinico, sia per il singolo che per la salute collettiva, ma anche sotto il profilo di sostenibilità dei sistemi sanitari. La non adesione o l'adesione non ottimale ai trattamenti farmacologici cronici rappresenta la prima causa di non efficacia delle terapie stesse ed è altresì associata all'aumento degli interventi di assistenza sanitaria, di morbidità e mortalità. Questo problema pertanto rappresenta complessivamente un danno sia per i pazienti stessi che per il Sistema Sanitario Nazionale.

L'aderenza alla terapia può essere limitata a causa di una molteplicità di fattori quali la complessità del regime terapeutico e il numero dei farmaci assunti dal paziente, nonché dalla difficoltà dell'assistito e dei familiari di comprendere l'importanza della terapia stessa. La fibrillazione atriale è una patologia la cui incidenza aumenta in maniera significativa oltre la sesta e la settima decade di vita e frequentemente i pazienti anziani presentano comorbidità e regimi terapeutici costituiti da più farmaci (*polifarmacoterapia*) che possono rendere problematica l'aderenza e la persistenza. [29] Come detto in precedenza questa aritmia nei prossimi decenni avrà una prevalenza sempre maggiore considerato il costante aumento di età della popolazione mondiale parallelamente a cure sempre più efficienti relativamente alle malattie cardiovascolari. Inoltre se anche non volessimo considerare le prospettive future ad oggi l'Italia è il paese con la popolazione più anziana d'Europa con il 22,8% di abitanti > di 65 anni (14 milioni circa) e il 60% di questi è colpito da almeno una malattia cronica di cui le più frequenti sono quelle cardiache (27%). [31]

Altri fattori che possono interferire con una buona aderenza terapeutica sono rappresentati dai fattori sociali ed economici, fattori legati alla terapia quali la durata

della stessa e gli effetti collaterali/indesiderati, dimenticanza, ansia verso il trattamento, livello di disabilità e gravità della condizione. In modo particolare con l'avanzare dell'età queste limitazioni aumentano sensibilmente. In una relazione dell'*Organizzazione Mondiale della Sanità* è stato stimato che l'adesione alle terapie a lungo termine nelle malattie croniche, nei paesi sviluppati, è di circa il 50%.^[20] Nello stesso documento è riportato inoltre di come l'implementazione dei programmi relativi all'adesione può provocare un impatto sulla salute delle popolazioni più forte di qualsiasi altro intervento medico.^{[20][33]} Il trattamento con il *warfarin* richiede la necessità da parte dei pazienti di essere costantemente seguiti, parallelamente ad una solida educazione terapeutica da parte degli infermieri volta a potenziare l'aderenza farmacologica e la conoscenza della terapia stessa. Il paziente che assume il *warfarin* va inoltre educato ad assumerlo tutti i giorni e in linea di massima alla stessa ora, sia perché questo permette di mantenere stabili i livelli ematici, sia perché questa metodica costituisce per la persona un punto di riferimento quotidiano che riduce la possibilità di dimenticanza.

Se accidentalmente il paziente dimentica di assumere una dose questa va assunta il prima possibile, ma non devono essere assunte due dosi giornaliere per compensare la dimenticanza del giorno prima. Alcuni studi stimano che la non aderenza al *warfarin* varia da percentuali che oscillano tra il 22 e il 58% con maggior incidenza nel sesso maschile, in pazienti in cui il rischio di ictus è ridotto, funzioni cognitive ridotte, alfabetizzazione sanitaria insufficiente e povertà.^[32]

I limiti imposti dal *warfarin* hanno portato ad un entusiasmo generale nel momento in cui sono stati approvati i Nuovi Anticoagulanti Orali i quali non necessitano del monitoraggio periodico dell'INR, hanno un rapido inizio di azione e minori interazioni farmacologiche e dietetiche. Questi farmaci vengono inoltre somministrati giornalmente a dosi fisse. Se tutti questi aspetti costituiscono un beneficio per il paziente e rendono più semplice la gestione del trattamento anticoagulante, allo stesso tempo il rovescio della medaglia è rappresentato dalla difficoltà nel valutare effettivamente l'aderenza alla terapia stessa.

L'emivita più breve di questi farmaci e il loro rapido inizio di azione fa sì che l'efficacia degli stessi dipende dal grado di aderenza che il paziente garantisce. Ad oggi sono stati pubblicati pochi studi relativi all'aderenza della terapia con i nuovi anticoagulanti orali.

Uno studio italiano ha analizzato la persistenza di pazienti sottoposti a terapia anticoagulante con NAO per la prima volta dimostrando che un paziente su quattro interrompe la terapia entro un anno. ^[34] Un altro studio ha invece riportato di come l'aderenza alla terapia con NAO sia leggermente migliore rispetto a quella con *warfarin*, rimanendo però ancora modesta e subottimale. ^[35] L'aderenza alla terapia anticoagulante rappresenta quindi ancora oggi una sfida indipendentemente dal farmaco utilizzato. In Italia, nei soggetti con fibrillazione atriale non valvolare, i NAO erano ammessi a rimborsabilità da parte del Sistema Sanitario Nazionale solo per alcune tipologie di pazienti che presentavano elevati livelli di punteggio CHA₂DS₂-VASc o HAS-BLED, difficoltà di accesso al laboratorio per il monitoraggio dell'INR durante la terapia con *warfarin* o con controllo della terapia non adeguato. ^[36] Il costo maggiore di questi farmaci rappresentava quindi una delle cause che influivano negativamente sulla non aderenza. Recentemente l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha rivisto questi criteri favorendo la possibilità di rimborso per un maggior numero di pazienti. ^{[36][37]}

²⁰ World Health Organization - Adherence to long-term therapies – evidence for action: 2003

²¹ Lars Osterberg, M.D. and Terrence Blaschke - Adherence to Medication: 2005

²² Letizia Mancusi, Paolo Misericordia, Barbara Polistena, Federico Spandonaro - I problemi di aderenza alle terapie in campo cardiovascolare, 2019

²³ Alessia Squillace, Sabrina Nardi, Tonino Aceti: Raccomandazione civica per l'aderenza terapeutica, 2018

²⁴ Giampiero Mazzaglia, Ovidio Brignoli, Achille P. Caputi, Claudio Cricelli - Aderenza e persistenza: due elementi chiave per la determinazione dell'efficacia terapeutica in *usual care*, 2011

²⁵ Svetlana V. Garkina, Tatiana V. Vavilova [...] - Compliance and adherence to oral anticoagulation therapy in elderly patients with atrial fibrillation in the era of direct oral anticoagulants, 2016

²⁶ Massimo Volpe, Luca degli Esposti, Francesco Romeo, Bruno Trimarco, Francesco Maria Bovenzi, Vittoria Mastromarino - Il ruolo dell'aderenza al trattamento farmacologico nella terapia cronica delle malattie cardiovascolari: documento intersocietario di consenso, 2014

²⁷ Vivian Auyeung, Jignesh P. Patel, John K. Abdou, Bipin Vadher [...] - Anticoagulated patient's perception of their illness, their beliefs about the anticoagulant therapy prescribed and the relationship with adherence: impact of novel oral anticoagulant therapy – study protocol for the switching study: a prospective cohort study, 2016

²⁸ Xiaoxi Yao, Neena S. Abraham, G. Caleb Alexander [...] - Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation, 2016

²⁹ John K. Abdou, Vivian Auyeung, Jignesh P. Patel - Adherence to long-term anticoagulation treatment, what is know and what the future might hold, 2016

³⁰ Ahmed Y. Mayet - Patient adherence to warfarin therapy and its impact on anticoagulation control, 2015

³¹ Federfarma.it – Malati cronici al tempo del Coronavirus, il Comitato italiano per l'aderenza alla terapia fa un bilancio, 16/04/2020

³² Andreas Goette, Matthias Hommwohner - How important it is for therapy adherence to be once a day? 2016

³³ Edizione Italiana a cura di E. Grossi - Adesione alle terapie a lungo termine: problemi e possibili soluzioni, 2006

³⁴ Eliana Ferroni, Nicola Gennaro, Giorgio Costa, Ugo Fedeli, Gentian Denas [...] - Real-world persistence with direct oral anticoagulants (DOACs) in naive patients with non-valvular atrial fibrillation, 2019

³⁵ Amitava Banerjee, Valerio Benedetto, Philip Gichuru, Jane Burnell [...] - Adherence and persistence to direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: a population-based study, 2019

³⁶ Alberto Tosetto - Novità nella prescrizione dei NAO in pazienti FANV. Quali conseguenze? 2019

³⁷ Agenziafarmaco.gov.it AIFA rivede i criteri di accesso e prezzi dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO): più salute a parità di risorse: 2019

4.2 Farmaci e alimenti che interferiscono con la terapia anticoagulante

Negli ultimi decenni gli antagonisti della vitamina K sono stati i farmaci anticoagulanti di elezione per la cura e la prevenzione delle malattie tromboemboliche. Il *warfarin* è un farmaco che per raggiungere la sua efficacia impiega circa 3-6 giorni. ^[38] L'effetto di questi farmaci viene valutato mediante un periodico prelievo di sangue che misura il *tempo di protrombina* (PT) espresso come INR (*International Normalized Ratio*) dal momento che numerose condizioni sono in grado di modificare l'attività del farmaco rendendo quindi necessari continui controlli. Tanto più elevato è l'INR tanto più fluido è il sangue. Nei soggetti con fibrillazione atriale l'obiettivo della terapia anticoagulante è quello di raggiungere e stabilizzare il range INR compreso tra 2 e 3 (intervallo terapeutico). ^[39] I pazienti che assumono il *warfarin* devono avere un INR misurato settimanalmente durante l'inizio della terapia e un monitoraggio costante nel suo decorso quando l'INR è stabile. Affinché venga mantenuta la finestra terapeutica sono quindi necessari controlli periodici per valutare i livelli di anticoagulazione e tale aspetto spesso presenta scomodità logistiche con possibile insofferenza da parte dei pazienti.

Gli antagonisti della vitamina K sono altamente suscettibili alle interazioni con altri farmaci. Si stima che il *warfarin* abbia più di 200 interazioni farmacologiche anche se non tutte queste sono supportate da evidenze. ^[40] Tra questi vi sono farmaci quali la *cimetidina*, l'*amiodarone*, i *salicilati* (es. Aspirina) e alcuni antibiotici quali *ciprofloxacina* e *metronidazolo*. In modo particolare alcuni farmaci possono ridurre l'azione anticoagulante del *warfarin*, con conseguente riduzione dell'efficacia terapeutica, mentre altri possono potenziarla esponendo il paziente ad un rischio maggiore di sanguinamenti. ^[40] I pazienti che assumono il *warfarin* devono inoltre essere a conoscenza dell'interazione che questo farmaco ha con gli alimenti, inclusi i medicinali e integratori a base di erbe, in quanto la contemporanea assunzione di questi può alterare l'azione anticoagulante. In modo particolare alcuni alimenti e gli integratori a base di erbe (fitoterapici) vengono talvolta utilizzati dai pazienti che ricevono anticoagulanti. ^{[42][43]}

Secondo uno studio riportato sul *Journal of Cardiovascular Pharmacology* circa il 50% dei pazienti con fibrillazione atriale cronica in terapia con *warfarin* ha riferito di consumare alimenti e integratori a base di erbe, fra cui aglio, zenzero, thè verde, papaya

e ginseng. I pazienti che non consumavano questi alimenti e quelli che li assumevano con poca frequenza avevano una maggiore probabilità di mantenere il range INR nell'intervallo terapeutico rispetto a coloro che invece li consumavano più spesso (più di 4 volte a settimana).^{[43][44]} La principale fonte alimentare di vitamina K è il *fillochinone* (vitamina K1) presente nelle verdure a foglia verde e in alcuni oli vegetali. I *menachinoni* (vitamina K2) vengono invece sintetizzati dalla flora batterica intestinale ma per il fabbisogno umano svolgono un ruolo più marginale rispetto a quello della dieta. La vitamina K viene altresì immagazzinata nel fegato ma l'esaurimento delle sue riserve è rapido a seguito di un ridotto apporto dietetico.^[46]

Dal momento che il *warfarin* agisce come antagonista della vitamina K, anche la dieta perciò può modificare gli effetti della terapia mediante l'assunzione di alimenti più o meno ricchi di questa vitamina. Questa interazione può ridurre l'efficacia del *warfarin* oppure potenziare il suo effetto e quindi aumentare il rischio di sanguinamento. Gli alimenti ricchi di vitamina K sono quelli di cui il paziente dovrebbe essere più consapevole in quanto possono ridurre gli effetti della terapia (↓ INR). Fra questi vi sono: asparagi, aglio, bietole, broccoli, cavolo cappuccio, cavolini di Bruxelles, spinaci, prezzemolo e cime di rapa.^[42] Contrariamente una dieta particolarmente povera di vitamina K e protratta nel tempo può invece potenziare l'effetto di questi farmaci (↑ INR), assieme ad altre condizioni che ne impediscono l'assorbimento a livello intestinale oppure a seguito di prolungati trattamenti antibiotici. Nonostante negli anni siano sorte numerose raccomandazioni dietetiche per i pazienti in terapia con gli antagonisti della vitamina K, tra cui quello di escludere dalla propria alimentazione i cibi sopracitati, ad oggi nessun alimento è da considerare proibito e secondo alcuni autori le raccomandazioni passate su una dieta a basso contenuto di vitamina K sono da considerare obsolete. Va però detto che il consiglio più importante per questi pazienti è quello di mantenere una dieta abituale dal momento che le interazioni del *warfarin* col cibo solitamente non hanno implicazioni cliniche se viene mantenuta una dieta stabile, senza brusche variazioni o eccessi.^[42] Anche le bevande alcoliche possono potenziare l'effetto anticoagulante pertanto è necessario non assumerne, come da regola, in quantità sconsiderate. I Nuovi Anticoagulanti Orali oramai in commercio da circa un decennio hanno dimostrato di avere scarse interazioni con gli alimenti e minori interazioni farmacologiche. Il loro effetto risulta essere più

prevedibile rispetto a quello del *warfarin* ed hanno senza dubbio facilitato la terapia di molti assistiti, tuttavia non sono indicati per tutte le tipologie di pazienti e presentano alcune importanti controindicazioni tra cui l'insufficienza renale grave (questi farmaci vengono escreti attraverso il rene), l'insufficienza epatica grave e le patologie valvolari di grado severo.

³⁸ Uss20.verona.it InfoFarma: Informazione indipendente e aggiornamento sanitario - I Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO), 2014

³⁹ Alfredo Caturano, Raffaele Galiero, Pia Calara Pafundi Atrial Fibrillation and Stroke. A Review on the Use of Vitamin K Antagonists and Novel Oral Anticoagulants, 2019

⁴⁰ Sara R. Vazques - Drug-drug interactions in an era of multiple anticoagulants: a focus on clinically relevant drug interactions, 2018

⁴¹ Guido Finazzi, Gualtiero Palareti, Alessandro Filippi, Augusto Zaninelli - Guida alla Terapia anticoagulante orale per medici di medicina generale, marzo 2000

⁴² Edith A. Nutescu, Nancy L. Shapiro, Sonia Ibrahim, Patricia West - Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements, 2006

⁴³ Alessandro di Minno, Beatrice Frigerio, Gaia Spadarella, Alessio Ravani, Daniela Sansaro [...] - Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions, 2017

⁴⁴ Chan, Hiu-Ting, Chung Wah - Effect of Herbal Consumption on Time in Therapeutic Range of Warfarin Therapy in Patients With Atrial Fibrillation, 2011

⁴⁵ Songie Choi, Dal-Seok, Ui Min Jerng - A systematic review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of herbal medicine with warfarin, 2006

⁴⁶ Yael Lurie, Ronen Loebstein, Daniel Kurnik, Shlomo Almog, Hillel Halkin - Warfarin and vitamin K intake in the era of pharmacogenetics, 2010

4.3 Gestione dei sanguinamenti e delle complicanze emorragiche

Tutti i pazienti che assumono anticoagulanti devono essere istruiti riguardo il rischio di eccessiva anticoagulazione ed emorragia. Questo rischio aumenta in pazienti che hanno più di 65 anni di età, livelli di anticoagulazione elevati (INR > 4.0), insufficienza renale, uso concomitante di farmaci quali gli antiaggreganti piastrinici e antiinfiammatori non steroidei (FANS).^[47] Nonostante la sua indiscussa efficacia è noto che la terapia con *warfarin* è gravata da numerose problematiche fra cui le numerose interazioni alimentari e farmacologiche. Quest'ultime a volte possono anche essere significative e tali da richiedere il ricovero ospedaliero. Secondo uno studio condotto negli Stati Uniti il *warfarin* è stato implicato in circa un terzo delle ospedalizzazioni dovute ad eventi avversi da farmaci.^{[48][49][50]} Il rischio di caduta di per sé non costituisce una controindicazione alla terapia anticoagulante seppur venga presa in considerazione. Le precauzioni per il rischio di caduta sono un aspetto importante per tutti i pazienti a rischio, ma nei soggetti in terapia anticoagulante rappresentano un aspetto particolarmente critico.^{[47][51]} Prima della dimissione gli infermieri dovrebbero quindi istruire i pazienti relativamente alla prevenzione dei traumi invitandoli a porre attenzione o evitare attività o hobby che potrebbero aumentare questo rischio, anche attraverso una possibile valutazione delle loro abitazioni qualora presentassero elementi che favoriscono eventi traumatici. Anche oggetti apparentemente innocui o di uso comune per gli uomini quali i rasoi da barba talvolta possono causare dei sanguinamenti pertanto potrebbe essere preferibile utilizzare quelli elettrici piuttosto che quelli monouso.^[51] Anche alcuni spazzolini da denti potrebbero favorire episodi di sanguinamento gengivale e sarebbero preferibili quelli a spazzole morbide. I sanguinamenti che non si arrestano entro 15 minuti il paziente dev'essere in grado di riconoscerli e segnalarli al medico o rivolgersi ad un pronto soccorso.^[51]

In modo particolare i traumi cranici sono eventi piuttosto frequenti nelle persone anziane. Uno studio italiano ha riportato come il rischio di sanguinamento aumenti in maniera significativa nei pazienti di età superiore a 85 anni confermando anche come questo sia maggiormente presente durante i primi 3 mesi di terapia.^[52] Precedenti eventi di sanguinamento sono altresì associati ad un aumentato rischio, assieme alla storia di cadute. È dimostrato che i pazienti che ricevono una corretta informazione hanno un minor rischio di eventi avversi. Questa informazione deve

essere rivolta anche al consumo di alimenti e integratori che come detto in precedenza possono interferire con l'anticoagulazione.

Le raccomandazioni dietetiche spesso sono rivolte a quegli alimenti che possono ridurre l'effetto anticoagulante del *warfarin*, alcuni di quelli che possono invece potenziarlo sono l'aglio, il prezzemolo e l'alcool. Quest'ultimo non va considerato proibito ma certamente non assunto a dosi improprie. ^[51]

I sanguinamenti che compromettono la funzionalità di un organo sono definiti sanguinamenti maggiori. Questi includono le emorragie intracraniche o del sistema nervoso centrale (es. intraoculare e spinale), sanguinamenti toracici, addominali, gastrointestinali, retroperitoneali e intramuscolari, i quali possono causare disabilità e una riduzione di emoglobina > 2 g/dl tale da richiedere una trasfusione di sangue. Per la valutazione del paziente in terapia anticoagulante e che presenta un sanguinamento di elevata entità vengono effettuati esami quali il *tempo di protrombina* (PT) e il *tempo di tromboplastina parziale attivata* (aPTT). Quelli per valutare l'attività anticoagulante dei NAO sono il *tempo di trombina diluito* e il *tempo di ecarina* (*dabigatran*) e il *test cromogenico* per la valutazione dell'attività anti-Xa (*rivaroxaban*, *apixaban*, *endoxaban*). ^{[53][54]} In caso di sanguinamento maggiore viene interrotto il trattamento anticoagulante e si somministra 5-10 mg di vitamina K per via ev assieme ad una compressione manuale o intervento chirurgico per la gestione dell'emostasi. Le soluzioni da somministrare per il ripristino della volemia sono soluzione fisiologica 0.9% o Ringer Lattato. Nei pazienti con trauma può essere somministrato l'acido tranexamico. ^[55] Un sanguinamento minore che non richiede un ricovero ospedaliero, quale epistassi, gengivorragia o ecchimosi, può rendere necessario considerare la prosecuzione della terapia anticoagulante con quel farmaco o il suo dosaggio. ^{[54][55]}

La vitamina K (es. Konaktion) rappresenta l'antidoto al *warfarin* e può essere somministrata per via orale, sottocutanea o endovenosa. Se somministrata per via ev determina una riduzione dell'INR nell'arco di qualche ora mentre se somministrata per via orale può essere richiesto anche un giorno.

Nei pazienti con sanguinamento maggiore la vitamina K viene somministrata in associazione con plasma e concentrati del complesso protrombinico. Per quanto riguarda i NAO l'antidoto del *dabigatran* è l'*idarucizumab* che somministrato per via endovenosa contrasta l'effetto anticoagulante in poche ore, mentre *andexanet alfa* somministrato in bolo annulla l'effetto anticoagulante di *apixaban* e *rivaroxaban*. [47][54][55]

⁴⁷ William Pezzotti, Melissa Freuler - Using anticoagulants to steer clear of clots, 2012

⁴⁸ Federico Nardi, Michele Massimo Gulizia, Furio Colivicchi [...] - I nuovi anticoagulanti orali nella prevenzione del tromboembolismo nella fibrillazione atriale: scenari clinici e prospettive future, 2016

⁴⁹ Luca Pellizzari - Tanti ricoveri per pochi farmaci

⁵⁰ Blake Charlton, Gboyega Adeboyeje, John J. Barron, Debora Grady [...] - Length of hospitalization and mortality for bleeding during treatment with warfarin, dabigatran or rivaroxaban, 2018

⁵¹ Spivak, Inna E. - Oral anticoagulants and atrial fibrillation: an update for the clinical nurse, 2015

⁵² Daniela Poli, Emilia Antonucci, Sophie Testa, Alberto Tosetto, Walter Ageno

Bleeding Risk in Very Old Patients on Vitamin K Antagonist Treatment, 2011

⁵³ Jennifer Yee, Colin G. Kaide - Emergency Reversal of Anticoagulation, 2019

⁵⁴ Maria Rita Montebelli - Sanguinamento acuto da anticoagulanti orali: le linee guida USA su come gestirlo, 2017

⁵⁵ 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: a Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways

4.4 Educazione terapeutica al paziente in terapia anticoagulante orale

I pazienti che assumono terapia anticoagulante orale necessitano di un'educazione terapeutica il cui obiettivo è quello di aiutarli ad acquisire le conoscenze necessarie per poter gestire nel migliore dei modi la propria patologia cronica e terapia. Gli Infermieri hanno il compito di informare i pazienti circa la terapia anticoagulante, illustrando scopi, benefici e le possibili complicanze, nonché la durata e la modalità di assunzione della terapia stessa. ^[56] La consegna e la spiegazione del materiale informativo rappresentano altresì due aspetti importanti per garantire una corretta informazione al paziente in trattamento anticoagulante e affinché questa sia esaustiva deve comprendere il consenso informato e un tesserino identificativo comprensivo di dati anagrafici, indicazioni al trattamento, nome del farmaco, posologia e orario di assunzione della dose. Il paziente che assume *warfarin* deve sottoporsi periodici controlli sia laboratoristici che clinici per poter attestare l'efficacia e la sicurezza della terapia. Questa sorveglianza è costituita anche da attività di istruzione e controllo dei pazienti. In Italia la gestione della terapia anticoagulante orale può avvenire attraverso diversi modelli organizzativi quali Centro Trombosi di riferimento o tramite una gestione integrata del Medico di Medicina Generale e Centro Trombosi. L'organizzazione di un Centro Trombosi prevede percorsi assistenziali di diagnosi e cura delle malattie tromboemboliche, spazi ambulatoriali e personale sanitario specificamente formato nella gestione delle terapie antitrombotiche. I modelli del Centro Trombosi e di gestione integrata si sono dimostrati superiori relativamente all'efficacia e alla sicurezza dei trattamenti anticoagulanti, con riduzione importante di eventi avversi e dei costi del Sistema Sanitario Nazionale. ^[56] L'infermiere del Centro Trombosi ha competenze organizzative per l'accettazione del paziente, la raccolta dei dati e il controllo degli appuntamenti e delle visite mediche. Esegue i prelievi di sangue per il dosaggio della terapia e svolge inoltre educazione sanitaria fornendo ai pazienti informazioni anche attraverso la consegna di opuscoli informativi per un'adeguata assunzione della terapia, spiegando rischi e complicanze.

Rispetto al *warfarin* i Nuovi Anticoagulanti Orali vengono somministrati a dosi fisse ogni giorno e non richiedono il monitoraggio periodico del loro effetto anticoagulante. Questo aspetto risulta essere vantaggioso sia per il paziente che da un punto di vista

gestionale, tuttavia ancora oggi questi farmaci presentano limitazioni e non sono indicati per tutte le condizioni patologiche soggette a terapia anticoagulante. Una di queste limitazioni è rappresentata dall'insufficienza renale che frequentemente si riscontra nella popolazione anziana, pertanto i pazienti che assumono questi farmaci necessitano di controlli della funzione renale sia all'inizio che durante il trattamento. [56][57]

Solo il *dabigatran* è presente in capsule preriempite con pellet che devono essere inghiottite interamente senza che venga assunto soltanto il contenuto (es. sparso nel cibo o in una bevanda). [58] Nel trattamento in monosomministrazione giornaliera qualora il paziente dimentichi di assumere una dose questa può essere assunta immediatamente in giornata, ma non vanno assunte dosi doppie per compensare una dimenticanza del giorno prima. Se il farmaco viene invece assunto in doppia dose giornaliera, in caso di dimenticanza di una dose questa può essere assunta soltanto se alla dose successiva mancano almeno sei ore, dopo di che questa deve essere omessa. [59]

⁵⁶ Damiano Parretti, Piero Grilli e Fernanda Bastiani per SIMG, Cesare Manotti, Daniela Poli e Sophie Testa per FCSA - Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA), Documento di consensus SIMG-FCSA sulle corrette procedure di anticoagulazione, 2016

⁵⁷ Regione Emilia-Romagna: Documento regionale di indirizzo sul ruolo dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella prevenzione del cardioembolismo nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare, a cura del gruppo di lavoro multidisciplinare della Regione Emilia-Romagna, 2019

⁵⁸ Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), Dabigatran: riassunto delle caratteristiche del prodotto, 2018

⁵⁹ Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), Rivaroxaban: riassunto delle caratteristiche del prodotto, 2018

4.5 Monitoraggio tramite coagulometro portatile

Convenzionalmente il monitoraggio dell'INR nei pazienti in trattamento con antagonisti della vitamina K è costituito da un prelievo di sangue venoso effettuabile presso il Centro Trombosi di riferimento e conseguente schema di dosaggio. Da diversi anni sono disponibili in commercio dispositivi in grado di misurare il *tempo di protrombina* tramite un prelievo di sangue capillare.^[60] Questi apparecchi di facile utilizzo hanno alcuni importanti vantaggi quali fra tutti la riduzione del numero dei controlli necessari presso il Centro Trombosi. Gli aspetti vantaggiosi di questi dispositivi sono la possibilità per il paziente di auto-misurare a domicilio i livelli di coagulazione e la possibilità di autogestione della terapia, nonché poter effettuare controlli più stretti e frequenti.^[61]

Gli studi effettuati considerano i coagulometri portatili affidabili, ciononostante prima del loro utilizzo è indicato confrontare i valori di PT/INR rilevati con quelli del laboratorio di riferimento tramite prelievo venoso e ripetere questi controlli circa due volte l'anno. In uno studio italiano è stato valutato il grado di soddisfazione dei pazienti monitorati tramite coagulometro portatile. I pazienti che hanno effettuato l'autotest hanno riferito una miglior soddisfazione affermando anche di aver avuto un importante miglioramento della qualità della vita.^[62] Ciò è dovuto dalla possibilità di effettuare in autonomia i controlli, a casa e fuori casa, e inviare tramite computer il risultato al Centro Trombosi di riferimento che provvederà poi all'invio del foglio di terapia. Disporre di un coagulometro portatile rappresenta per il paziente una fonte non indifferente di serenità e sicurezza con minori preoccupazioni per gli effetti collaterali della terapia. L'utilizzo di questi dispositivi necessita comunque di una stretta educazione del paziente o dei familiari anche attraverso corsi teorici e pratici in grado di istruirlo ad un uso corretto. Vanno perciò selezionati i pazienti motivati e le cui capacità cognitive garantiscono una gestione ottimale. Il paziente deve quindi essere in grado di comprendere il funzionamento del coagulometro ed utilizzarlo correttamente.

In Italia la scarsa diffusione di questi dispositivi è dovuta in massima parte ai costi, dal momento che ad oggi l'acquisto del coagulometro portatile e delle strisce reattive è interamente a carico del paziente il quale non beneficia di nessuna sovvenzione da parte del Sistema Sanitario Nazionale come invece avviene, ad esempio, per i pazienti diabetici che utilizzano il glucometro. I costi sono di diverse centinaia di euro per il

dispositivo e di circa sei euro per le strisce reattive, rappresentando quindi un grosso limite per una maggior diffusione nel nostro paese. ^{[62][63]} Nonostante l'autotest tramite coagulometro portatile sia un sistema costoso, uno studio condotto in Inghilterra ha riportato che se vengono considerati i tempi e i costi che i pazienti devono spendere per poter raggiungere il Centro Trombosi di riferimento (mediamente ogni tre-quattro settimane), nel lungo periodo di tempo l'automonitoraggio risulta essere vantaggioso anche sotto il profilo economico. ^[62]

⁶⁰ Francesco Marongiu, Doris Barcellona - In terapia con AVK i coagulometri portatili sono affidabili:

⁶¹ Barcellona Doris, Mastino D., Marongiu Francesco, 2018 - Portable coagulometer for vitamin K-antagonist monitoring: the patient's point of view,

⁶² Sarah Meyer, Christopher R. Frei, Kelly R. Daniels, Nicolas A. Forcade, Marie Bussey, Kristin L. Bussey-Smith, Henry I. Bussey - Impact of a New Method of Warfarin Management on Patient Satisfaction, Time, and Cost, 2013

⁶³ Giuliana Matassi - Coagulometri portatili: l'indagine dell'ALPA di Firenze, 2019

⁶⁴ Sophie Testa, Adriano Alatri, F. Avanzini, Centro Emostasi e Trombosi AO Istituti Ospitalieri di Cremona - L'uso dei coagulometri portatili

5. Discussione e conclusioni

Dalla revisione della letteratura è emerso che la terapia anticoagulante orale ha avuto un costante aumento negli ultimi decenni e le prospettive future segnalano un ulteriore incremento della stessa parallelamente all'aumento di incidenza delle condizioni patologiche in cui questa è prescritta.

La *fibrillazione atriale* in particolar modo rappresenta l'aritmia cardiaca sostenuta di più frequente riscontro e nei decenni successivi la sua incidenza aumenterà sensibilmente tanto da poter quasi giustificare il termine di "epidemia globale". Questo è dovuto ad un aumento costante dell'età della popolazione mondiale, dalle nuove tecnologie a disposizione per la cura delle malattie cardiache con conseguente maggior sopravvivenza dalle stesse, nonché da una miglior possibilità di diagnosi precoce dell'aritmia stessa. Per oltre mezzo secolo la terapia anticoagulante orale è stata rappresentata dagli antagonisti della vitamina K (*warfarin* e *acenocumarolo*) il cui utilizzo risulta ancora oggi ampio. L'uso di questi farmaci tuttavia è gravato da una serie di difficoltà gestionali in cui il paziente deve essere sottoposto a periodici controlli clinici ed ematici per poter determinare l'adeguatezza della terapia stessa, affinché venga mantenuta una finestra terapeutica efficace per la riduzione delle complicanze trombotiche ed emorragiche.

L'uso degli antagonisti della vitamina K è inoltre complesso a causa delle notevoli interazioni farmacologiche, tipiche nel paziente anziano che sovente presenta polifarmacoterapia, e dalle interazioni che questi farmaci hanno con gli alimenti responsabili a volte del sovra o sotto-dosaggio terapeutico. Le complicanze emorragiche associate alla terapia con *warfarin* rappresentano inoltre un aspetto critico ed è emerso che le ospedalizzazioni dovute agli effetti avversi da questo farmaco sono notevoli. L'aumento di incidenza delle condizioni patologiche che richiedono l'anticoagulazione orale rende necessaria da parte degli Infermieri una maggior consapevolezza su questa terapia, soprattutto nell'educare i pazienti ad una gestione ottimale della stessa, spiegando loro i benefici e le complicanze anche tramite opuscoli informativi specifici o materiale informativo cartaceo. Nell'ultimo decennio i Nuovi Anticoagulanti Orali sono stati approvati per il trattamento di numerose condizioni patologiche tra cui quello della *fibrillazione atriale*. Negli studi registrativi tali farmaci si sono dimostrati non inferiori e non superiori rispetto al *warfarin*; presentano inoltre minori interazioni

farmacologiche e poche interazioni con gli alimenti. Inoltre l'aspetto più importante è caratterizzato dal fatto che non richiedono il monitoraggio periodico della coagulazione tramite il prelievo del sangue, il che può tradursi favorevolmente per una miglior adesione e gestione della terapia per il paziente. L'assenza di un test di laboratorio di routine fa sì che l'utilizzo di questi farmaci non è indicato nei soggetti in cui è prevedibile una scarsa aderenza terapeutica.

Dalla revisione della letteratura è emerso anche che l'aderenza e la persistenza alla terapia è più favorevole per le malattie acute piuttosto che in quelle croniche: in quest'ultime tende a ridursi tristemente dopo circa un anno dall'inizio del trattamento.

Le interruzioni o la discontinuità del trattamento con gli antagonisti della vitamina K è quindi notevole mentre quella con i Nuovi Anticoagulanti Orali risulta essere leggermente più favorevole. Pertanto nonostante i progressi delle terapie l'aderenza alla terapia anticoagulante, indipendentemente dal farmaco, rimane ancora oggi una sfida. Come ha affermato l'*Organizzazione Mondiale della Sanità* favorire l'adesione alle terapie e quindi l'implementazione di programmi finalizzati ad una maggior aderenza può determinare un impatto enorme sulla salute mondiale ma anche sotto il profilo di sostenibilità dei Sistemi Sanitari. In questo contesto l'Infermiere svolge quindi un ruolo di particolare importanza dal momento che educa e informa l'assistito. L'educazione terapeutica per il paziente in terapia anticoagulante orale è fondamentale dal momento che questa è efficace se è persistente nel tempo. I benefici di un'adeguata educazione sono stati confermati anche da diversi studi, in quanto i pazienti che ricevevano informazioni corrette presentavano minori complicanze. La mancanza di conoscenza della terapia, una scarsa relazione col paziente, precedenti eventi di sanguinamento o paura sono fattori che spesso incidono negativamente su un'adeguata aderenza terapeutica. L'infermiere deve riuscire ad identificare quei fattori che possono rappresentare una barriera per l'aderenza informando o potenziando le conoscenze del paziente anche durante le visite di follow-up.

Molto spesso la terapia anticoagulante è una terapia cronica che coinvolge anche una vasta popolazione di pazienti che necessitano di un'educazione continua e specifica. Se il paziente è ricoverato in un reparto Ospedaliero prima della dimissione deve essere informato circa la gestione della terapia nel territorio mediante un Centro Trombosi o Medico Curante. Il ricovero pertanto può costituire un'occasione per fornire le

informazioni al paziente attraverso materiale scritto e illustrato riguardanti non solo l'assunzione della terapia ma anche relative alla patologia e alla sua necessità di anticoagulazione, sul significato del *Rapporto Internazionale Normalizzato* (INR), alle interazioni farmacologiche e dietetiche. Non esiste una dieta specifica per i pazienti in terapia anticoagulante quindi non è necessario che il paziente escluda dalla propria alimentazione le verdure "a foglia larga" o altri alimenti ricchi di vitamina K, anche se è importante il mantenimento di una dieta stabile e non sbilanciata, in base alle proprie abitudini.

L'utilizzo dei coagulometri portatili è ancora molto poco diffuso nel territorio italiano a causa dei costi elevati e non sostenibili per gran parte dei pazienti in terapia, dal momento che non sono rimborsabili dal Sistema Sanitario Nazionale. Gli studi finora condotti hanno dimostrato una buona efficacia dell'autotest e in altri paesi europei il loro utilizzo è più diffuso. Poter sensibilizzare l'opinione pubblica anche nel nostro paese riguardo la rimborsabilità di questi dispositivi e quindi un più ampio utilizzo vorrebbe dire facilitare la terapia per molti pazienti che sono obbligati a spostamenti e costi per il monitoraggio di routine, coinvolgendoli di più e facendoli sentire anche più partecipi alla loro terapia.

6. BIBLIOGRAFIA

- Anna Maria di Giulio, Alfredo Gorio, Stephana Carelli [...] Farmacologia generale e speciale per le lauree sanitarie (seconda edizione), 2018. Casa Editrice PICCIN. *Farmaci anticoagulanti orali* Pag. 128-129, *Farmaci anticoagulanti* pag. 168, *Farmaci antagonisti della vitamina K e Farmaci anticoagulanti diretti* da pag. 174 a 186
- Vivian Auyeung, Jignesh P. Patel, John K. Abdou. Anticoagulated Patient's perception of their illness, their beliefs about the anticoagulant therapy prescribed and the relationship with adherence: impact of novel oral anticoagulant therapy – study protocol for The Switching Study: a prospective cohort study: 2016
- Regione Emilia Romagna: pacchetti informativi sui farmaci i nuovi anticoagulanti orali nella fibrillazione atriale, 2013
- Damiano Parretti, Piero Grilli e Fernanda Bastiani per SIMG, Cesare Manotti, Daniela Poli e Sophie Testa per FCSA: Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche: Documento di consensus SIMG-FCSA sulle corrette procedure di anticoagulazione
- William Pezzotti – Nursing 2012 Volume 42 – Issue 2 – p. 26-34 - Using anticoagulants to steer clear of clots
- Dorian Battigelli, Ovidio Brignoli, Giuliano Ermini - Disease Management: Fibrillazione Atriale in Medicina Generale – 2013
- Società Europea di Cardiologia - Linee guida pocket ESC versione 2016: linee guida per la diagnosi e il trattamento della fibrillazione atriale
- Guido Finazzi, Gualtiero Palareti, Alessandro Filippi, Augusto Zaninelli - Guida alla Terapia anticoagulante orale per medici di medicina generale: marzo 2000
- Mark J. Alberts, John Eikelboom - Antithrombotic therapy for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: december 2012
- Edoardo Gronda, Luigi Palareti - CHADS2 e CHA2DS2VASc-score: la guida alla prevenzione dello stroke cardiogeno
- Federico Nardi, Michele Massimo Giulizia, Furio Colivicchi [...] - I nuovi anticoagulanti orali nella prevenzione del tromboembolismo nella fibrillazione atriale: scenari clinici e prospettive future: 2016
- Società Europea di Cardiologia (ESC) - 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio – Thoracic Surgery (EACTS)
- World Health Organization - Adherence to long-term therapies – evidence for action: 2003
- Lars Osterberg, M.D. and Terrence Blaschke - Adherence to Medication: 2005
- Letizia Mancusi, Paolo Misericordia, Barbara Polistena, Federico Spandonaro - I problemi di aderenza alle terapie in campo cardiovascolare – 2019
- Alessia Squillace, Sabrina Nardi, Tonino Aceti: Raccomandazione civica per l'aderenza terapeutica, 2018

- Giampiero Mazzaglia, Ovidio Brignoli, Achille P. Caputi, Claudio Cricelli - Aderenza e persistenza: due elementi chiave per la determinazione dell'efficacia terapeutica in *usual care*, 2011
- Svetlana V. Garkina, Tatiana V. Vavilova [...] - Compliance and adherence to oral anticoagulation therapy in elderly patients with atrial fibrillation in the era of direct oral anticoagulants, 2016
- Massimo Volpe, Luca degli Esposti, Francesco Romeo, Bruno Trimarco, Francesco Maria Bovenzi, Vittoria Mastromarino - Il ruolo dell'aderenza al trattamento farmacologico nella terapia cronica delle malattie cardiovascolari: documento intersocietario di consenso, 2014
- Vivian Auyeung, Jignesh P. Patel, John K. Abdou, Bipin Vadher [...] - Anticoagulated patient's perception of their illness, their beliefs about the anticoagulant therapy prescribed and the relationship with adherence: impact of novel oral anticoagulant therapy – study protocol for the switching study: a prospective cohort study, 2016
- Xiaoxi Yao, Neena S. Abraham, G. Caleb Alexander [...] - Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation, 2016
- John K. Abdou, Vivian Auyeung, Jignesh P. Patel - Adherence to long-term anticoagulation treatment, what is known and what the future might hold, 2016
Ahmed Y. Mayet - Patient adherence to warfarin therapy and its impact on anticoagulation control, 2015
- Federfarma.it – Malati cronici al tempo del Coronavirus, il Comitato italiano per l'aderenza alla terapia fa un bilancio, 16/04/2020
- Andreas Goette, Matthias Hommwohner - How important it is for therapy adherence to be once a day? 2016
- Edizione Italiana a cura di E. Grossi - Adesione alle terapie a lungo termine: problemi e possibili soluzioni, 2006
- Eliana Ferroni, Nicola Gennaro, Giorgio Costa, Ugo Fedeli, Gentian Denas [...] - Real-world persistence with direct oral anticoagulants (DOACs) in naive patients with non-valvular atrial fibrillation, 2019
- Amitava Banerjee, Valerio Benedetto, Philip Gichuru, Jane Burnell [...] - Adherence and persistence to direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: a population-based study, 2019
Alberto Tosetto - Novità nella prescrizione dei NAO in pazienti FANV. Quali conseguenze? 2019
- Agenziafarmaco.gov.it AIFA rivede i criteri di accesso e prezzi dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO): più salute a parità di risorse: 2019
- ULSS20.verona.it I Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) 2014 – InfoFarma: Informazione indipendente e aggiornamento sanitario
- Alfredo Caturano, Raffaele Galiero, Pia Calara Pafundi Atrial Fibrillation and Stroke. A Review on the Use of Vitamin K Antagonists and Novel Oral Anticoagulants, 2019
- Sara R. Vazques - Drug-drug interactions in an era of multiple anticoagulants: a focus on clinically relevant drug interactions, 2018

- Guido Finazzi, Gualtiero Palareti, Alessandro Filippi, Augusto Zaninelli - Guida alla Terapia anticoagulante orale per medici di medicina generale, marzo 2000
- Edith A. Nutescu, Nancy L. Shapiro, Sonia Ibrahim, Patricia West - Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements, 2006
- Alessandro di Minno, Beatrice Frigerio, Gaia Spadarella, Alessio Ravani, Daniela Sansaro [...] - Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions, 2017
- Chan, Hiu-Ting, Chung Wah - Effect of Herbal Consumption on Time in Therapeutic Range of Warfarin Therapy in Patients With Atrial Fibrillation, 2011
- Songie Choi, Dal-Seok, Ui Min Jerng - A systematic review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of herbal medicine with warfarin, 2006
- Yael Lurie, Ronen Loebstein, Daniel Kurnik, Shlomo Almog, Hillel Halkin - Warfarin and vitamin K intake in the era of pharmacogenetics, 2010
- Damiano Parretti, Piero Grilli e Fernanda Bastiani per SIMG, Cesare Manotti, Daniela Poli e Sophie Testa per FCSA - Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA), Documento di consensus SIMG-FCSA sulle corrette procedure di anticoagulazione, 2016
- Regione Emilia-Romagna: Documento regionale di indirizzo sul ruolo dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella prevenzione del cardioembolismo nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare, a cura del gruppo di lavoro multidisciplinare della Regione Emilia-Romagna, 2019
- Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), Dabigatran: riassunto delle caratteristiche del prodotto, 2018
- Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), Rivaroxaban: riassunto delle caratteristiche del prodotto, 2018
- Francesco Marongiu, Doris Barcellona - In terapia con AVK i coagulometri portatili sono affidabili
- Barcellona Doris, Mastino D., Marongiu Francesco, - Portable coagulometer for vitamin K-antagonist monitoring: the patient's point of view, 2018
- Sarah Meyer, Christopher R. Frei, Kelly R. Daniels, Nicolas A. Forcade, Marie Bussey, Kristin L. Bussey-Smith, Henry I. Bussey - Impact of a New Method of Warfarin Management on Patient Satisfaction, Time, and Cost, 2013
- Giuliana Matassi - Coagulometri portatili: l'indagine dell'AIPA di Firenze, 2019
Sophie Testa, Adriano Alatri, F. Avanzini, Centro Emostasi e Trombosi AO Istituti Ospitalieri di Cremona - L'uso dei coagulometri portatili
- William Pezzotti, Melissa Freuler - Using anticoagulants to steer clear of clots, 2012
Federico Nardi, Michele Massimo Gulizia, Furio Colivicchi [...] - I nuovi anticoagulanti orali nella prevenzione del tromboembolismo nella fibrillazione atriale: scenari clinici e prospettive future, 2016
- Luca Pellizzari - Tanti ricoveri per pochi farmaci
- Blake Charlton, Gboyega Adeboyeje, John J. Barron, Debora Grady [...] - Length of hospitalization and mortality for bleeding during treatment with warfarin, dabigatran or rivaroxaban, 2018

- Spivak, Inna E. - Oral anticoagulants and atrial fibrillation: an update for the clinical nurse, 2015
- Daniela Poli, Emilia Antonucci, Sophie Testa, Alberto Tosetto, Walter Ageno - Bleeding Risk in Very Old Patients on Vitamin K Antagonist Treatment, 2011
- Jennifer Yee, Colin G. Kaide - Emergency Reversal of Anticoagulation, 2019
- Maria Rita Montebelli - Sanguinamento acuto da anticoagulanti orali: le linee guida USA su come gestirlo, 2017
- 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: a Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways