



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in INFERMIERISTICA

**La gestione della TAO nell'Area vasta 4:
indagine conoscitiva**

Relatore: Savini Ettore

Tesi di laurea di: Damiani Serena

Correlatore: Tufoni Simona

A.A. 2018/2019

INDICE

ABSTRACT

Capitolo primo. La terapia anticoagulante orale	1
1.1 Cenni storici	1
1.2 Epidemiologia	4
1.3 Indicazioni terapeutiche	11
1.4 Fattori influenzanti gli AC	19
1.5 Tossicità ed effetti collaterali degli AC	24
1.6 Monitoraggio di laboratorio degli AC	27
1.7 Dieta e stile di vita	28
1.8 Aderenza ed educazione terapeutica	35
Capitolo secondo. I nuovi anticoagulanti orali: “rivoluzione terapeutica”?	
2.1 NAO nella pratica clinica cardiologica	41
2.2 Meccanismi d’azione	54
2.2.1 Dabigatran	61
2.2.2 Rivaroxaban	63
2.2.3 Apixaban	64

2.2.4 Endoxaban	66
2.3 Aderenza ed educazione terapeutica	66
Capitolo terzo. Progetto di ricerca	69
3.1 Obiettivi	69
3.2 Materiali e metodi	69
3.2.1 Disegno di studio	69
3.2.2 Strumento di raccolta dati	69
3.2.3 Setting e campionamento	70
3.2.4 Implicazioni etiche	70
3.2.5 Analisi dei dati	71
3.3 Risultati	72
3.4 Discussione	89
3.5 Conclusioni	110
Conclusione	112
Fonti bibliografiche	114
Allegati	117

ABSTRACT

Background: *Gli anticoagulanti orali costituiscono un trattamento di grande importanza per la cura e la prevenzione delle malattie tromboemboliche e della patologia vascolare in genere. Obiettivo della TAO è quello di deprimere, in modo controllato e reversibile, la coagulabilità del sangue per ottenere la massima protezione possibile dagli incidenti tromboembolici con il minimo rischio di emorragie. Ogni paziente richiede un diverso grado di anticoagulazione a seconda delle differenti condizioni morbose e viene definito “target” o “range terapeutico”. La persona che assume il farmaco si trova a dover gestire l’assunzione della terapia a dosi non fisse, un calendario di controlli ematici periodici, il monitoraggio di eventuali complicanze quali emorragie, una conoscenza dei fattori alimentari e non che possono interferire con l’assorbimento del farmaco; ciò la rende una terapia complessa da seguire che necessita di un’adeguata educazione.*

Obiettivo: *Lo studio è incentrato sulla valutazione della gestione da parte del paziente della terapia anticoagulante orale e delle conoscenze acquisite per una corretta assunzione della terapia.*

Materiali e metodi: *L’indagine conoscitiva è mirata ai pazienti afferenti presso l’ambulatorio terapia TAO (UOC medicina trasfusionale, ASUR Fermo); Lo*

studio è qualificato come osservazionale quantitativo, è composto da una raccolta dati con indagine trasversale. Lo strumento di raccolta dati è stato effettuato attraverso una raccolta dati standard sulla base dei dati reperiti in letteratura. Le domande inserite hanno lo scopo di studiare quali sono quei fattori che possono determinare una maggiore o minore stabilità nel range di INR.

Risultati: *Sono stati rilevati 262 valori INR per un totale di 52 pazienti. La maggioranza del campione è maschio 62% e il livello di istruzione prevalente è medio-basso (73%). Il 38% presenta almeno un fattore di rischio cardiovascolare modificabile tra abitudine al fumo, assunzione di alcool e sovrappeso/obesità, e il 67% non pratica attività fisica . Il 59% del campione presenta una fibrillazione atriale cronico/permanente, il 18% fibrillazione atriale in attesa di cardioversione elettrica, il 2% trombofilia, il 4% trombosi venosa profonda agli arti inferiori, il 2% protesi valvolare meccanica mitralica, il 4% flutter atriale, il 5% protesi valvolare biologica aortica, il 2% protesi valvolare biologica mitralica, il 4% embolia polmonare . Il 57% delle rilevazioni totali sono risultate nei range terapeutici. Nel 92% delle rilevazioni gli assistiti hanno assunto la TAO nel pomeriggio e nel medesimo orario. Il 65% consuma abitualmente almeno un alimento con elevato contenuto di vitamina K. Il 37% ha dichiarato di aver assunto farmaci senza prescrizione*

medica da quando assume la terapia. Il 58% non è a conoscenza del fatto che eventi come vomito/diarrea possono alterare l'assorbimento del farmaco. Il 54% riferisce facilità nella formazione di lividi. Il 75% dichiara di non aver mai dimenticato di assumere il farmaco, il 96% afferma di avvertire il medico dell'assunzione della terapia in caso ad esempio di intervento chirurgico, il 52% dichiara di non sentirsi infastidito o a disagio nell'attenersi al piano terapeutico, al 73% non crea ansia sapere i potenziali effetti collaterali del farmaco, secondo l'85% l'anticoagulante che assumono è un farmaco sicuro.

Conclusioni: *il campione è risultato aderente al trattamento con un buon mantenimento degli INR nei range terapeutici. Considerando livello di istruzione, risultato medio-basso, e vista la propensione all'eccessiva assunzione di alimenti con vitamina K e acquisto di farmaci senza prescrizione medica, sarebbe utile proporre degli incontri educativi riguardanti lo stile di vita da assumere con tale patologia. L'incontro tra assistito e infermiere al momento della prescrizione rappresenta un ottimo punto di partenza per accertare le abitudini del singolo riguardo l'alimentazione e le sue abitudini e, come emerge dalla letteratura, il rafforzamento dell'educazione nel corso della terapia rende i pazienti maggiormente motivati e consapevoli riguardo le indicazioni sullo stile di vita e la dieta.*

CAPITOLO PRIMO

LA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE

1.1 Cenni storici

Introdotta più di 50 anni fa, la TAO è ancora oggi uno dei trattamenti più diffusi e di peculiare importanza per la cura e la prevenzione delle malattie tromboemboliche e delle patologie vascolari in genere. Tuttavia, nella pratica clinica quotidiana, l'utilizzo della TAO è talvolta ritenuto pericoloso e di difficile gestione da parte dei pazienti. La corretta adesione alla terapia anticoagulante è gravata da molte problematiche che si estendono dalla compliance dei pazienti alla gestione globale del trattamento. In generale si tratta di una modalità terapeutica che non sempre viene facilmente accettata, questo per via di una serie di motivazioni: per la potenziale pericolosità emorragica del trattamento, per la difficoltà di gestione e di comunicazione tra laboratorio medico e paziente (in particolare nei più anziani), distanza del laboratorio e orari di apertura, mezzi di trasporto. Per garantire un buon rapporto costo/beneficio della TAO sono necessari perciò un'adeguata organizzazione e un controllo dei fattori che contribuiscono a raggiungere risultati più favorevoli,

fra questi l'interazione fra pazienti, medico e laboratorio riveste un ruolo principale. Di fatto i controlli periodici, sia di laboratorio che clinici, sono una condizione indispensabile per ottimizzare l'efficacia terapeutica della TAO, riducendone al minimo le complicanze. Obiettivo fondamentale della TAO, è quello di deprimere in modo controllato e reversibile la coagulabilità del sangue per ottenere la massima protezione dagli incidenti tromboembolici e ridurre al minimo il rischio emorragico; tale grado di anticoagulazione, varia a seconda delle condizioni morbose del singolo paziente e viene definito "target" o "range terapeutico". E' noto che l'intensità dell'effetto degli anticoagulanti orali sulla sintesi dei fattori di coagulazione differisce da paziente a paziente; inoltre in uno stesso individuo può notevolmente variare nel tempo. Per tale motivo è necessario uno stretto monitoraggio del trattamento. Tutto ciò comporta talvolta un'insufficiente adesione alla terapia, che giustifica, sebbene in parte, il rischio emorragico associato agli anticoagulanti. Il rischio emorragico che si osserva nell'usuale gestione spinge spesso i medici a non prescrivere la TAO, in particolare nei pazienti più anziani e che talvolta non rientrano nei criteri di inclusione della terapia con i NAO (nuovi anticoagulanti orali). Negli Stati Uniti è stato stimato che la mancata prescrizione della TAO nei pazienti ad elevato rischio tromboembolico comporta una spesa di 600 milioni di dollari l'anno per la mancata prevenzione di 40.000 strokes. Per favorire un maggiore

utilizzo di questo trattamento abbiamo oggi dei metodi volti all'ottimizzazione delle risorse attuali tra cui le unità centralizzate sul territorio e la gestione informatizzata della terapia. Numerosi studi hanno constatato che la gestione centralizzata della profilassi anticoagulante porta ad un'ottimizzazione dei risultati poiché da una parte incrementa la sicurezza e dall'altra rappresenta una via immediata di accesso a medici esperti e permette di scoprire più facilmente problematiche di laboratorio. In base alle meta-analisi condotte su questa problematica si può concludere che le unità centralizzate, assicurando una migliore gestione, riducono le complicazioni generali della TAO dal 50 all'80% e i costi sanitari di 1.600 dollari per paziente per anno, in quanto gli utenti del servizio, restando nel range terapeutico per un periodo superiore al 70% del tempo di osservazione (nella pratica usuale 30-64%), evitano le anticoagulazioni eccessive e quindi le emorragie (0 vs 3.9% pazienti anno) o quelle insufficienti e quindi le embolie. (1)

Nel lontano 1924 venne descritta, negli USA, un'affezione emorragica nel bestiame che aveva ingerito quantità variabili di trifoglio avariato e successivamente, nel 1939, fu isolato l'agente tossico che provocava la diminuzione della protrombina plasmatica e che venne identificato come bisidrossicumarina (dicumarolo) . Nel 1948, una fabbrica del Wisconsin elaborò un composto di sintesi con effetti analoghi e che venne commercializzato come

potente rodenticida ad azione emorragica; il composto fu chiamato genericamente “warfarina”, dall’acronimo derivato dal nome del detentore del brevetto, la Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF), più il suffisso –arinaderivato da cumarina . Nel 1951 venne poi osservato un caso di tentativo di suicidio, mediante ingestione di tale sostanza, a cui il paziente sopravvisse senza eccessivi problemi. Successivamente la sostanza venne studiata con sempre maggiore attenzione per valutarne le sue possibilità d’impiego nell’ambito clinico. Il nome generico di warfarina si riferisce al composto 3(α -acetilbenzil)-4-idrossicumarina ed i farmaci attualmente utilizzati sono tutti derivati dalla 4-idrossicumarina; i principali sono, oltre alla warfarina che rappresenta il prototipo della categoria, l’acenocumarolo ed il fenprocumone (quest’ultimo commercializzato solo in alcune nazioni del Nord-Europa). (7)

1.2 Epidemiologia

L’efficacia della terapia anticoagulante orale nel trattamento di diverse patologie è stata dimostrata da numerosi trials clinici. Gli anticoagulanti orali sono efficaci principalmente nella prevenzione primaria e secondaria del tromboembolismo venoso, nella prevenzione dell’embolia sistemica in pazienti portatori di protesi valvolari cardiache o con fibrillazione atriale, ma anche, in casi selezionati, nella prevenzione secondaria dell’infarto e dello stroke. (15)

Fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale è un'aritmia sopraventricolare caratterizzata dalla perdita da parte degli atri di qualsiasi tipo di attività elettrica organizzata; da un punto di vista elettrofisiologico la fibrillazione atriale è caratterizzata dall'assenza di una depolarizzazione coordinata del miocardio atriale, a causa della presenza di onde di depolarizzazione multiple e migranti che attraversano in maniera caotica la superficie degli atri. Ne risulta la scomparsa del ritmo sinusale che viene sostituito da movimenti anomali ed emodinamicamente inefficaci delle pareti degli atri.

La fibrillazione atriale è l'aritmia sostenuta più frequente nella pratica clinica con una prevalenza nella popolazione generale dello 0,5-1%. La prevalenza è relativamente bassa tra i giovani, ma aumenta con l'avanzare dell'età: 4.8% tra i 70 e 79 anni, 8.8% tra 80 e 89 anni. È possibile stimare che il numero dei pazienti affetti da fibrillazione atriale in Italia siano circa 610000 persone (10% della popolazione totale). Secondo le proiezioni ISTAT gli anziani al 2050 dovrebbero essere circa 18.748.000 pari al 33,6% della popolazione totale. Dato l'aumento della prevalenza di fibrillazione atriale con l'età, è attesa nei prossimi anni un'epidemia di fibrillazione atriale: infatti si stima che approssimativamente nel 2050 circa 1.284.000 persone con più di 65 anni saranno affette da fibrillazione atriale. La fibrillazione atriale non è di per se

un'aritmia letale, ma è correlata ad un rischio aumentato di mortalità per eventi ischemici cerebrovascolari e scompenso cardiaco. La fibrillazione atriale aumenta il rischio di morte di 1,5 nei maschi e di 1.9 nelle donne . Inoltre la causa del decesso nel 50% dei pazienti fibrillanti è un evento di tipo cardiovascolare, in particolare associato ad ictus o scompenso cardiaco. (2)

Malattie valvolari cardiache

Nell'uomo il cuore batte oltre 100 mila volte al giorno, ricevendo sangue ricco di ossigeno dai polmoni e distribuendolo a tutto il corpo, insieme alle sostanze nutritive. Questo sistema di scambio è regolato da 4 valvole (tricuspide e polmonare nel cuore a destra; mitrale ed aortica nel cuore a sinistra) il cui ruolo e la cui attività sono necessari per il corretto flusso anterogrado del sangue. Come tutte le parti di un motore, tuttavia, le valvole cardiache possono usurarsi, oppure si ammalano. In questi casi, a risentirne è l'intero organismo con segni di malessere generale, astenia , affanno a muoversi e spesso anche a riposo, gonfiore alle gambe e all'addome, oppressione al petto.

Le malattie delle valvole cardiache colpiscono oltre 1 milione di italiani. Essendo strettamente collegate all'avanzare degli anni, la loro prevalenza aumenta con l'età. Purtroppo, i dati sull'epidemiologia delle malattie valvolari cardiache disponibili in letteratura sono pochi e talvolta frammentari. In Italia, è

stato stimato che la percentuale di popolazione ultrasessantacinquenne con stenosi aortica sia pari al 3,8% e quella colpita da stenosi aortica severa e sintomatica, ossia le persone che secondo le linee guida internazionali hanno indicazione all'intervento di sostituzione valvolare, sia del 2%. I cittadini di oltre 75 anni nel nostro Paese sono circa 6,8 milioni, pari all'11,3% della popolazione italiana. È realistico ipotizzare, pertanto, in oltre 130 mila gli italiani con stenosi aortica severa. Purtroppo, non sono presenti in letteratura valutazioni epidemiologiche relative all'insufficienza mitralica. Considerando, quindi, valida anche per il nostro Paese la stima effettuata per quelli industrializzati, pari a una prevalenza del 10% oltre i 75 anni, possiamo calcolare in più di 600 mila le persone che soffrono di insufficienza mitralica moderata o grave.

Questi dati testimoniano come ci si trovi senza dubbio di fronte a un problema con un impatto sociale e sanitario di vasta portata. Anche perché la popolazione italiana tende ad invecchiare sempre più; già oggi gli ultrasessantacinquenni rappresentano il 22% degli italiani (ISTAT, 2016) contro una media europea del 18,9% (EUROSTAT, 2015). È il dato più elevato d'Europa ed è in crescita, tanto è vero che nei prossimi 25 anni gli over 65, secondo il rapporto Istat "Il futuro demografico del Paese", dovrebbero arrivare a costituire il 33% della popolazione (ISTAT, 2017). (3)

Infarto del miocardio

L'infarto miocardico è la causa più frequente di mortalità e morbilità nel mondo. In Italia la mortalità per cardiopatia ischemica rappresenta il 12% delle morti totali, l'infarto acuto l'8%, nella popolazione di età compresa tra 35 e 74 anni. L'occlusione parziale o completa del vaso coronarico epicardico dovuto alla rottura di una placca vulnerabile è il meccanismo fisiopatologico che sta alla base dell'evento coronarico acuto. La conseguenza è la riduzione della perfusione a livello coronarico e quindi danno miocardico. La definizione di sindrome coronarica acuta (SCA) è ampia e articolata e comprende pazienti con sintomi riconducibili ad un'ischemia miocardica che hanno un infarto del miocardio acuto o sono ad elevato rischio di sviluppare una necrosi cardiaca nell'immediato futuro. Le SCA si distinguono in due grandi categorie, a seconda dell'aspetto elettrocardiografico: l'infarto miocardico con sopraslivellamento persistente del tratto ST (STEMI), causato da un'occlusione in genere acuta e totale del vaso coronarico colpevole, e le SCA senza sopraslivellamento persistente del tratto ST (NSTE) determinate da un'occlusione coronarica parziale o intermittente.

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di mortalità e morbilità nei paesi occidentali; è ormai noto come la loro incidenza aumenta con l'età e l'Italia è sicuramente un paese di longevi. Quindi sicuramente la

popolazione colpita da eventi cardiovascolari sarà sempre più ampia e una fetta consistente di pazienti sarà ultrasettantenne. Si stima che in 1 anno oltre 135 000 individui siano colpiti da un evento coronarico e che di questi 45 000 si trattino di eventi fatali. Secondo i dati provenienti dalle SDO relative al periodo 2001-2005 i ricoveri in Italia per infarto miocardico nell'anno 2004 sono stati 125 000, di cui 102 867 sono stati eventi "infarto". In tale valutazione sono stati esclusi i falsi infarti (pazienti dimessi a domicilio entro 2 giorni dalla data di ammissione) e gli eventi "infarto" ripetuti nell'arco di 30 giorni dal ricovero indice. Tenendo conto che la mortalità nel pre-ricovero per infarto si aggira attorno al 30%, si può stimare che circa 44 000 pazienti con infarto siano deceduti prima dell'arrivo in ospedale. Il totale di infarti nel 2004 è stato quindi attorno a 147 000. Sempre dati SDO indicano che gli eventi SCA nel 2004 sono stati 159 1421. La distinzione tra STEMI e SCA NSTEMI risulta piuttosto complessa. Nelle tre regioni italiane (Lombardia, Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia) che hanno adottato una codifica SDO distintiva tra NSTEMI e STEMI, vi era un'ottima sovrapposizione tra la codifica SDO e i criteri diagnostici adottati nell'IN-ACS Outcome1. Tra il 2001 e il 2005 gli eventi STEMI sono calati, passando da 19 733 a 17 574, mentre gli eventi NSTEMI sono all'incirca raddoppiati e sono passati dal 53.8% al 61.1% di tutte le SCA. I risultati del BLITZ-3 indicano che la SCA NSTEMI è la diagnosi di dimissione

dalle UTIC più frequente, indipendentemente dall'area geografica presa in esame e dalla presenza o meno del laboratorio di emodinamica. Spesso la diagnosi di SCA NSTEMI è più complessa. Lo studio BLITZ-1 ha mostrato che mentre nel 93% degli STEMI la diagnosi era già chiara al momento del ricovero, per le SCA NSTEMI solo nel 72% dei casi si raggiungeva una diagnosi all'arrivo in ospedale: nel restante 28% dei casi la diagnosi veniva posta nelle successive 24h6. Nell'IN-ACS Outcome invece la diagnosi di ingresso di SCA STEMI e NSTEMI era confermata alla dimissione in percentuale del tutto analoga (87.4% e 90% rispettivamente, dati non pubblicati). (4)

Ictus ischemico

La prevalenza di ictus ischemico mostra un trend crescente che varia dal 1,7% del 2003 al 2,7% del 2009, con stime sensibilmente maggiori negli uomini (1,8% nel 2003 vs 2,8% nel 2009), rispetto alle donne (1,6% nel 2003 vs 2,6% nel 2009). Per il sesso maschile le regioni del centro-nord presentano le stime più elevate di prevalenza, mentre per il sesso femminile il gradiente geografico si attenua sensibilmente. L'analisi per fasce di età mostra una relazione positiva al crescere dell'età sia per i maschi che per le femmine; tuttavia, nel sesso maschile le stime sono consistentemente più alte in tutte le fasce di età. L'analisi sulla prevalenza d'uso di antipertensivi mostra una sostanziale stabilità, con valori superiori all'80% sul totale dei soggetti con diagnosi di ictus e un trend

che varia dall'84,4% del 2003 al 84,1% del 2009. Si osserva inoltre un aumento nell'uso della politerapia, da imputarsi principalmente all'uso crescente di ipolipidemizzanti. Tuttavia, si deve osservare che nel 2009 soltanto circa il 35% dei pazienti con ictus utilizza in maniera concomitante tutti i farmaci indicati. Nel 2009, il profilo prescrittivo non è sensibilmente differente in relazione all'area geografica, oscillando tra il 33% e il 34% complessivo. L'andamento della prevalenza d'uso per l'età mostra, nel 2009, un trend crescente ed un picco nella fasce di età di 65-74 e 75-84 anni sia per le specifiche categorie terapeutiche che per la politerapia. Concludendo; La prevalenza di ictus è in costante aumento durante gli anni considerati, verosimilmente in relazione all'invecchiamento demografico. La prevalenza di ictus infatti è più elevata nelle classi di età più anziane. Lo studio evidenzia una moderata variabilità geografica nella prevalenza e una più consistente variabilità nell'uso delle terapie, soprattutto riguardo alla terapia ipolipemizzante. La stessa terapia ipolipemizzante ha mostrato una marcata crescita d'uso nei soggetti con diagnosi di ictus durante il periodo considerato. Nel lasso di tempo osservato, sono divenute disponibili evidenze circa l'utilità clinica di questa terapia come misura di prevenzione secondaria. (5)

1.3 Indicazioni terapeutiche

I farmaci anticoagulanti orali sono antagonisti della vitamina K e di conseguenza inibiscono le proteine della coagulazione che dipendono da questa vitamina per la loro sintesi. (7) Negli ultimi tempi si tende a favorire, nell'indicazione del livello di scoagulazione desiderabile, l'atteggiamento terapeutico di "inseguimento del bersaglio" (target) rispetto a quello di "mantenimento nell'intervallo" (range): da un punto di vista concettuale ciò avrebbe il vantaggio di mantenere i pazienti più lontani dai limiti inferiore e superiore dell'intervallo terapeutico andando a ridurre quindi la probabilità di oltrepassarli. Gli aggiustamenti di dosaggio del farmaco vengono effettuati tenendo conto della variabilità totale del PT e quindi della differenza critica in misurazioni successive. Lo sviluppo di "software" dedicati, con algoritmi di calcolo del dosaggio, ha dato un valido contributo al medico prescrittore a cui comunque rimane la decisione finale nel singolo paziente. Ai fini pratici, si conviene che target 2,5 equivale ad un intervallo da 2 a 3 INR e che target 3 corrisponde ad un intervallo tra 2,5 e 3,5 INR.

- *Protesi valvolari cardiache* .In assenza di profilassi antitrombotica specifica questa condizione è ad elevato rischio tromboembolico, stimato in circa il 12% per anno per le protesi in sede aortica e 22% e per quelle in sede mitralica, variabili a seconda della tipologia di protesi. La TAO riduce notevolmente il

rischio portandolo a valori variabili fra 1 e 3% a seconda del tipo di valvola, della sede di impianto, della intensità del trattamento anticoagulante.

- *Malattie valvolari cardiache.* LA TAO con target 2,5 INR e durata indefinita è indicata nella valvulopatia mitralica reumatica con fibrillazione atriale e/o anamnesi positiva per embolia e/o atrio sinistro con diametro superiore a 55 mm. Se durante TAO ben condotta compare complicanza tromboembolica va aggiunta aspirina 100 mg/die o in alternativa dipiridamolo 400 mg/die o clopidogrel.

Altre valvulopatie, come il prolasso della mitrale, le valvulopatie aortiche e tricuspидali, la calcificazione dell'anulus mitralico, se non vi è fibrillazione atriale e l'anamnesi per episodi tromboembolici è negativa, non necessitano di profilassi antitrombotica. Se compaiono episodi ischemici transitori va effettuata terapia a lungo termine con aspirina

- *Trombosi cardiaca endocavitaria.* E' indicata TAO con target 2,5 INR fino a consolidamento o scomparsa del trombo.

- *Fibrillazione atriale* La prevalenza di questa patologia nella popolazione occidentale è di circa 0,5% per le classi di età inferiori ai 60 anni e raggiunge circa 8% al di sopra degli 80 anni. Questa prevalenza è in aumento e per il 2020 negli Stati Uniti sono attese percentuali del 13,5% per la classe di età superiore a

75 anni e del 18,2% sopra gli 85 anni. A causa della formazione di trombi nell'atrio sinistro essa rappresenta un importante fattore di rischio ed indipendente per "stroke" tromboembolico (circa 5% all'anno, di cui circa il 15-30% con sequele di invalidità permanente). La TAO si è rivelata maggiormente efficace del trattamento con aspirina da solo o combinato con TAO a basso dosaggio. Si stima che vi sia un sottoutilizzo della TAO nella fibrillazione atriale, tale che soltanto il 55% dei pazienti che hanno indicazione risultano realmente in terapia. Nella cardioversione di fibrillazione atriale è indicata TAO con target 2,5 INR da almeno 3 settimane prima della cardioversione a 4 settimane dopo la cardioversione. Nella cardioversione di fibrillazione insorta da meno di 48 ore è possibile instaurare il solo trattamento eparinico; la TAO dovrà essere poi instaurata per le 4 settimane successive alla cardioversione.

La TAO nella fibrillazione atriale (TABELLA)

Fattori di rischio trombotico¹	Età	Fattori di rischio emorragico²	Target per INR	Durata TAO

¹ 1Precedente attacco ischemico transitorio o "stroke" o embolia sistemica. Ridotta funzione ventricolare sinistra. Ipertensione arteriosa. Diabete mellito.

² 2Pregressa emorragia cerebrale. Angiomatosi cerebrale. Recente emorragia maggiore. Patologie a rischio emorragico degli apparati gastrointestinale e genitourinario. Anamnesi familiare positiva per emorragie maggiori

Almeno uno presente	In ogni caso	In ogni caso	2,5	Sine Die
Assenti	<65 anni	In ogni caso	Trattamento antiaggregante	Sine Die
Assenti	66-75 anni	Assenti o presenti	2,5 trattamento antiaggregante	Sine Die
Assenti	>75 anni (secondo FCSA) ³	In ogni caso	2,5	Sine Die
Assenti	>75 anni (secondo ACCP) ⁴	Assenti o presenti	2,5 trattamento antiaggregante	Sine DIE

- *Flutter atriale* . Questa condizione, che da un punto di vista fisiopatologico è contraddistinta dalla fibrillazione atriale, rappresenta comunque un fattore di rischio tromboembolico e valgono anche per essa le medesime indicazioni generali adottate per la fibrillazione atriale.

³ Federazione dei Centri per la diagnosi della trombosi e la sorveglianza delle terapie antitrombotiche.

⁴ American College of Chest Physicians

- *Infarto miocardico acuto* . Dopo l'iniziale trattamento con eparina, l'instaurazione della terapia con anticoagulanti orali in questi pazienti dipende dalla presenza dei seguenti fattori di rischio tromboembolico: infarto Q anteriore esteso, grave insufficienza cardiaca, trombosi murale, storia di embolismo polmonare o sistemico, comparsa di fibrillazione atriale. Se non vi è alcun fattore di rischio la TAO non è necessaria ed è sufficiente il trattamento antiaggregante a tempo indefinito. Se vi sono fattori di rischio si intraprende la TAO (target 2,5 INR) per almeno 3 mesi o fino a scomparsa dei fattori di rischio tromboembolico, associata al trattamento antiaggregante a tempo indefinito. Se non è possibile il trattamento antiaggregante si può utilizzare la sola TAO con target 3,5 per almeno 3 anni.

- *Cardiomiopatia dilatativa* . Questa condizione non è di per sé indicazione assoluta alla TAO che trova indicazione, con target 2,5 INR, quando essa si accompagna a fibrillazione atriale, a trombosi endocavitaria o ad episodi tromboembolici.

- *Ictus ischemico*: la TAO può trovare indicazione soltanto nell'ictus cardioembolico in cui, con tomografia computerizzata eseguita a 48 ore a partire dalla manifestazione dei primi sintomi, si possa escludere una componente emorragica. Il momento in cui intraprendere la TAO dipende

tuttavia anche dall' estensione della lesione ischemica e dalla contemporanea presenza di ipertensione arteriosa mal controllata:

a) se l'estensione della lesione è minore del 30% di un emisfero e non vi è ipertensione arteriosa: iniziare la TAO subito, con target 2,5 INR a tempo indefinito;

b) se l'estensione della lesione è maggiore del 30% di un emisfero e/o vi è ipertensione arteriosa: iniziare la TAO dopo almeno 15 giorni.

In entrambi i casi è indicato trattamento eparinico nella fase acuta.

-Arteriopatie periferiche : In questi pazienti la TAO non è indicata in quanto non è più efficace della antiaggregazione ed ha maggiori rischi emorragici. La TAO (target 2,5 INR, a tempo indefinito, associata ad antiaggregante) può essere considerata solo in gruppi selezionati di pazienti che siano portatori di by-pass venosi.

-Prevenzione del tromboembolismo venoso post-operatorio: Il termine tromboembolismo venoso (TEV) è cumulativo di trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP). La TVP, in assenza di profilassi, ha nei pazienti ospedalizzati un'incidenza elevata, che va dal 10-20% nei pazienti sottoposti a trattamento medico al 15-40% dopo chirurgia generale, fino al 40-60% dopo chirurgia ortopedica maggiore. La complicanza più grave è l'Embolia

polmonare. La prevenzione anticoagulante di scelta, soprattutto nella chirurgia maggiore del ginocchio e dell'anca, è eparinica. La TAO è di seconda scelta (es. in caso di piastrinopenia da eparina), con target 2,5 INR, fino a completa mobilizzazione del paziente.

- *Trattamento del tromboembolismo venoso e prevenzione delle recidive.* In tutti i casi è consigliata TAO con target 2,5 INR, che va iniziata nell'immediato in concomitanza con il trattamento eparinico.

- *Sindrome da anticorpi antifosfolipidi* . La sindrome viene definita come la comparsa di trombosi arteriose o venose, o di aborto ricorrente, in associazione con persistente presenza di anticorpi anti β 2-glicoproteina. I e/o di anticorpi anticardiolipina.

- *TAO in età pediatrica.* In età pediatrica le principali indicazioni risultano essere la prevenzione primaria del tromboembolismo arterioso in pazienti con cardiopatia congenita, intervento chirurgico di connessione atrio-polmonare, protesi valvolari meccaniche, e la profilassi secondaria di trombosi venosa, di embolia polmonare o di trombosi dei seni venosi cerebrali. Alcuni autori propongono nei bambini livelli di anticoagulazione ridotti rispetto agli adulti, in quanto si è in essi riscontrata una minore generazione di trombina a parità di anticoagulazione rispetto agli adulti. (6)

1.4 Fattori influenzanti gli AC

I principali fattori che influenzano l'effetto degli AC si suddividono in: fattori legati al paziente, fattori legati alle proprietà del farmaco, interazioni farmacologiche.

Fattori legati al paziente

– *Età*: Con il suo aumentare si riduce la clearance del farmaco e la risposta allo stesso sarà aumentata ; questo comporta che la dose necessaria per ottenere un soddisfacente livello di anticoagulazione diminuisce con l'età . È stato calcolato che, negli anziani, la dose media terapeutica si riduce dell'11% circa per ogni decade di età . Negli anziani, inoltre, sono presenti molto spesso ed in misura crescente con l'età, deficit visivi, cognitivi e di memoria, oltre a perdite di autonomia funzionale, che possono essere la fonte di assunzione di errata posologia del farmaco con risposta esagerata in un senso o nell'altro.

– *Alterato assorbimento*: La velocità di assorbimento si riduce in parte per effetto del cibo ma anche e soprattutto per effetto di alcune interazioni farmacologiche che verranno discusse più avanti.

– *Alterazioni dei fattori della coagulazione*: Una mutazione nel propeptide del fattore IX, responsabile di sanguinamento senza eccessivo allungamento del tempo di protrombina (PT), si verifica in meno dell'1,5% della popolazione.

- *Stati patologici particolari*: Portano ad una variabilità nella risposta agli AC. La disfunzione epatica, primitiva o secondaria ad altre condizioni come l'insufficienza cardiaca moderata severa , provoca un incremento della risposta poiché è responsabile di un'alterata sintesi dei fattori della coagulazione. Anche gli stati ipermetabolici quali la febbre e l'ipertiroidismo provocano lo stesso effetto, probabilmente perché aumentano il catabolismo dei fattori della coagulazione vit. K-dipendenti. Gli stati di malassorbimento dei grassi potenziano la risposta AC perché sono responsabili di un alterato assorbimento di vit. K. La gravidanza si associa, di solito, ad una lieve resistenza al farmaco per l'aumentata sintesi di fattori della coagulazione.

- *Apporto dietetico di vit. K*: Maggiore è la quantità di vit. K nella dieta e maggiore è la quantità di antagonisti di questa vitamina necessaria per ottenere lo stesso effetto. Le fluttuazioni nell'apporto dietetico di vit. K provocano conseguenti modificazioni dello stato coagulativo del paziente che assume questi farmaci. La vit. K dietetica deriva principalmente dal fillochinone contenuto nelle piante in differenti quantità e soprattutto in quelle a foglie verdi. La verza ed il prezzemolo hanno concentrazioni molto elevate di vit. K. È da considerare con attenzione l'introduzione di quantità superiori a 100 gr per volta dei seguenti alimenti: broccoli, cavoletti, cavolo cappuccio, spinaci, cime di rapa, germogli e lattuga. Anche quantità molto elevate di asparagi, avocado,

piselli, lenticchie, semi di soia, altre insalate e fegato possono antagonizzare gli AC. I fillochinoni antagonizzano l'effetto degli AC perché sono ridotti a vit. KH2 attraverso la via della vit. K1-reduzioni che è scarsamente sensibile a tali farmaci. Sono pure molto ricchi in vit. K certi integratori proteici utilizzati nelle diete dimagranti ed alcuni tipi di nutrizioni parenterali. L'effetto degli AC è invece potenziato da un ridotto apporto dietetico di vit. K oppure da nutrizione parenterali non arricchite in vit. K.

Fattori legati alle proprietà del farmaco

L'emivita media della warfarina oscilla tra le 25 e le 60 ore con una media di 40 ore. Ciò che contraddistingue tra di loro i vari farmaci della categoria è proprio l'emivita media. Una maggiore emivita comporta una maggiore stabilità nell'effetto anticoagulante: in particolare, il fenprocumone risulta più stabile dell'acenocumarolo e la warfarina presenta una stabilità intermedia. È stato dimostrato che la più breve emivita dell'acenocumarolo determina una maggiore fluttuazione dei livelli plasmatici del fattore VII in corso di terapia. La warfarina consente perciò un effetto più stabile sui fattori vit. K-dipendenti mentre l'acenocumarolo presenta invece una maggiore velocità nella reversibilità dell'effetto anticoagulante, utile in caso di complicazioni da sovradosaggio. Relativamente al fenprocumone, non disponibile in Italia ma molto usato in altre nazioni europee, la sua lunga emivita induce considerazioni diametralmente

opposte rispetto all'acenocumarolo sia per quanto riguarda il suo inizio di effetto che la sua reversibilità. La scelta di utilizzare un farmaco piuttosto che un altro è legata infine anche all'esperienza personale o dell'équipe.

Emivita media dei diversi farmaci disponibili:

Interazioni farmacologiche

Sono circa 250 i farmaci che determinano una documentata interferenza sull'effetto degli AC agendo come precipitanti o inibenti l'effetto anticoagulante. Svariati sono i meccanismi di queste interazioni, il risultato sarà comunque un necessario riaggiustamento posologico quando non sarà il caso, molto più raramente, di porre in atto rimedi per fronteggiare le situazioni estreme in un senso o nell'altro. È importante tenere inoltre presente che, talvolta, può essere complicato definire l'effettivo livello di interazione di un farmaco sugli antagonisti della vit. K poiché questi possono essere alterati da svariati altri fattori, come abbiamo visto, e che possono fra loro sommarsi. Inoltre, va fatta una ovvia distinzione fra i farmaci che vanno associati solo per brevi periodi, come gli antibiotici e gli antimicotici che necessiteranno solo di temporanei aggiustamenti posologici dell'AC, e quelli che invece dovranno essere associati in terapia cronica per i quali la sorveglianza più ristretta va in genere limitata solo ai primi tempi di assunzione del nuovo farmaco. Fa

eccezione l'amiodarone con il quale un'interazione con l'antagonista della vit. K può manifestarsi anche a distanza di due mesi dall'inizio della terapia. Poiché non è possibile una trattazione esaustiva dell'argomento a causa della sua complessità, cercheremo di prendere in esame gli aspetti principali seguendo il criterio del differente meccanismo d'interazione. Potremo quindi distinguere le svariate interazioni con gli AC così come segue:

– *Farmaci che ne riducono l'assorbimento intestinale* come la colestiramina ed il sucralfato che legando il farmaco ne diminuiscono l'effetto.

– *Farmaci che li spiazzano dal legame proteico* come il fenofibrato, il sulfonpirazone e il fenilbutazone che, avendo un'elevata affinità per le stesse proteine, ne potenziano l'effetto

– *Farmaci induttori degli enzimi epatici* come la rifampicina, la fenitoina, il fenobarbital, la carbamazepina, la griseofulvina che hanno l'effetto di ridurre il PT e quindi di inibire l'effetto degli AC.

– *Farmaci inibitori degli enzimi epatici* come il sulfametossazolo, il fluconazolo, il miconazolo, il ketoconazolo, l'eritromicina, l'isoniazide, l'amiodarone, il propafenone, il propranololo, ed i fluorochinolonici hanno l'effetto contrario rispetto agli induttori degli stessi enzimi.

- *Farmaci che eliminano la flora intestinale* come gli antimicrobici determinano una riduzione della sintesi intestinale di vit. K ed un conseguente allungamento del PT .
- *Farmaci che inibiscono il ciclo di interconversione della vit. K*, come le cefalosporine di II e III generazione, aumentano l'effetto degli AC
- *Farmaci che aumentano il metabolismo degli AC* come la tiroxina, potenziano gli AC [5].
- *Farmaci che agiscono sull'emostasi con altri meccanismi*: ad esempio gli antiaggreganti piastrinici che contribuiscono ad aumentare le probabilità di emorragia. (7)

1.5 Tossicità ed effetti collaterali degli AC

L'effetto collaterale principale degli AC è il sanguinamento che può dar luogo ad emorragie maggiori e ad emorragie minori. In linea di massima, il rischio emorragico globale è legato sia all'età (negli anziani vi è un rischio intrinseco superiore per la maggiore frequenza di malattie o situazioni potenzialmente emorragiche), ed alle condizioni generali del soggetto, oltre a fattori individuali (ad esempio geneticamente acquisiti). Inoltre il rischio è generalmente correlato all'intensità dell'anticoagulazione.

Emorragie maggiori

Sono tutte potenzialmente fatali perché possono comportare la compressione di strutture vitali (endocraniche, pericardiche, della guaina nervosa o del midollo spinale) oppure ad una perdita ematica massiva non sempre diagnosticabile rapidamente (gastrointestinale, endoperitoneale, retroperitoneale). Questo tipo di emorragie si verifica più spesso negli anziani con età superiore ai 75 anni; secondo lo studio ISCOAT il tasso annuale è del 5,1% sopra i 75 anni e dell'1% sotto i 75 anni mentre per lo studio SPAF II i tassi sono rispettivamente del 4,2% e dell'1,7% . Per tali emorragie l'antidoto d'elezione è la vit. K1 che manifesta i suoi effetti solo dopo parecchie ore dalla sua assunzione poiché il blocco dell'anticoagulazione necessita della sintesi di fattori della coagulazione completamente carbosilati. Se questo provvedimento non dovesse essere sufficiente si utilizzeranno trasfusioni di plasma congelato a cui però andrà comunque aggiunta vit. K1 in quanto i fattori trasfusi, e in particolare il VII, sono allontanati dalla circolazione più rapidamente dell'anticoagulante residuo. L'impiego della vit. K1 può rendere variabile per giorni o addirittura per settimane la successiva risposta agli AC e pertanto, per l'anticoagulazione dopo un evento emorragico, può essere necessario ricorrere all'eparina per i primi giorni.

Emorragie minori

Hanno una frequenza paragonabile nelle due fasce di età considerate sopra. La loro localizzazione abitualmente non desta grosse preoccupazioni e sono generalmente facilmente controllabili (epistassi, gengivorragie, ematuria, rettorragie, ecc...) sia con la sospensione temporanea (o la riduzione della posologia dell'AC) che con provvedimenti locali.

Necrosi cutanea

È una rara complicanza che può manifestarsi a seguito dell'inizio del trattamento con gli AC. In questi pazienti, la successiva terapia anticoagulante diventa problematica in quanto considerata controindicata. Una possibilità è quella di ripartire con l'AC a bassissime dosi con concomitante somministrazione di eparina e, molto gradatamente aumentare la posologia dell'AC. Questo provvedimento eviterebbe una brusca caduta dei livelli di proteina C prima della riduzione dei livelli dei fattori II, IX e X.

Effetti in gravidanza

Gli AC attraversano la barriera placentare a differenza dei fattori della coagulazione materni. Il primo trimestre di vita fetale si contraddistingue per l'intensa vascolarizzazione delle cartilagini e per l'im maturità a livello epatico ed è a questi livelli che gli AC possono espletare i loro effetti negativi responsabili, oltre che di casi di aborto, anche di una sindrome simile a quella

della “condrodisplasia punctata”, pur non riconoscendone lo stesso fattore eziologico. Il quadro è caratterizzato da calcificazione delle epifisi delle ossa lunghe, ipoplasia nasale con “naso a sella” e nanismo. Inoltre, l’inadeguata metabolizzazione epatica degli AC da parte del feto, durante tutta la gravidanza, può comportare emorragie fetali in particolare a livello cerebrale. Questi dati hanno portato, per molto tempo, ad utilizzare uno schema di anticoagulazione costituito da eparina dall’inizio della gravidanza fino alla 12a settimana, seguita dalla TAO fino alla 36a settimana e quindi nuovamente dall’eparina fino al parto. Tuttavia, poiché anche l’eparina non è scevra da effetti collaterali importanti, è stato messo a punto uno schema, alternativo al precedente, in cui la TAO viene somministrata fino alla 36a settimana (seguita poi dall’eparina fino al parto) a dosaggi di warfarina <5 mg/die a condizione che tale dosaggio sia sufficiente a garantire un’anticoagulazione efficace. Si è visto che con tale schema l’outcome per la madre è migliore che con l’eparina, a fronte di uno 0% di embriopatie. Nel latte materno, gli AC si trovano come metaboliti inattivi. (7)

1.6 Monitoraggio di laboratorio degli AC

L’esame che consente di indagare l’effetto degli AC sulla coagulazione è il PT (tempo di protrombina) che reagisce alla riduzione di tre su quattro dei fattori vit. K-dipendenti (II, VII, X) . La misurazione del PT si effettua aggiungendo calcio e tromboplastina al plasma addizionato con citrato del paziente in studio.

Questa metodica originaria ha presentato tuttavia nel corso degli anni non pochi limiti tecnici, primo fra tutti la variabilità fra i laboratori in particolare per quanto riguarda la difformità fra i vari reagenti tromboplastinici utilizzati. Per superare questo grosso limite, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha introdotto nel 1985 l'uso di una metodica derivata dal PT ma standardizzata che è stata chiamata International Normalized Ratio (INR). L'INR corrisponde al rapporto fra il PT del paziente ed il PT di controllo che sarebbe stato ottenuto utilizzando un metodo standard ed uno standard primario di tromboplastina (umana) dell'OMS; il rapporto ottenuto viene poi elevato ad un esponente che corrisponde all'indice di sensibilità della tromboplastina utilizzata (International Sensitivity Index, ISI) che viene fornito dalle ditte produttrici di tromboplastina. L'INR del soggetto non anticoagulato è circa 1; valori superiori corrispondono a livelli crescenti di anticoagulazione. All'inizio della TAO, i controlli successivi a quello basale dovranno essere anche molto ravvicinati fra di loro con un intervallo anche di soli uno o due giorni proprio per la notevole variabilità individuale di risposta agli AC. Successivamente, una volta stabilizzato l'effetto del farmaco, sarà possibile diradare i controlli fino ad intervalli di due settimane circa. (7)

1.7 Dieta e stile di vita

Come detto in precedenza, l'azione dei farmaci anticoagulanti orali è basata sull'interferenza con la vitamina K fondamentale per l'attività di alcune sostanze che servono per la formazione del coagulo. La vitamina K nei cibi e nei preparati pertanto costituisce pertanto un ostacolo per quanto riguarda l'effetto dell'anticoagulante e in tali farmaci può essere usata come antidoto in caso di dosaggio eccessivo. La vitamina K, di cui disponiamo anche come farmaco, viene in parte assimilata con il cibo e in parte direttamente prodotta nel nostro intestino dai batteri che normalmente vi abitano; questo ci consente di averne sempre la quantità necessaria. Solo in casi eccezionali l'apporto di vitamina K non è sufficiente alle normali necessità dell'organismo. Con una dieta regolare, equilibrata e soprattutto varia, molto raramente si hanno irregolarità di risposta agli anticoagulanti che dipendano dall'alimentazione. Pertanto non è necessario seguire diete specifiche durante la terapia anticoagulante orale e nessun cibo pertanto deve essere considerato "proibito" di per sé. Non ci sono motivazioni per abolire o ridurre l'assunzione di verdura e frutta. Questi cibi non alterano la risposta alla terapia, mentre sono in grado di aiutarci a non aumentare di peso e a regolarizzare l'intestino. Le verdure sono ricche di vitamine e sali minerali, elementi necessari per il nostro organismo. L'assunzione costante di verdure ci aiuta a mantenere nel giusto equilibrio l'azione anticoagulante del farmaco.

Si dovrà, invece, prestare attenzione tutte le volte che ci sottoporremo a qualche regime dietetico che vada a modificare le abitudini avute fino ad allora. In tal caso si dovranno accorciare per alcune settimane l'intervallo tra i controlli dell'INR. Coloro che devono iniziare diete specifiche per altre malattie (ad esempio il diabete) devono segnalarlo al loro Centro di riferimento. Infatti, modificazioni importanti nel modo abituale di alimentarsi possono influenzare l'INR. Devono inoltre essere considerate eventuali situazioni in cui, per i motivi più diversi, (ascenso dentario, diarrea o altre malattie) si riduca in modo drastico per qualche giorno la quantità di cibo assunta. Queste situazioni infatti si possono associare ad un aumento eccessivo dell'INR.

RACCOMANDAZIONI DIETETICHE GENERALI

Seguire le raccomandazioni per una corretta alimentazione nella popolazione generale in merito alla riduzione di grassi soprattutto di origine animale, di bevande ed alimenti ricchi di zuccheri e all'assunzione di adeguate porzioni di frutta e verdura.

Variare il più possibile l'alimentazione in modo da introdurre tutti i nutrienti necessari per il nostro organismo.

Nel seguire le indicazioni si deve però tenere conto che, per ottenere una corretta ed equilibrata alimentazione che fornisca all'organismo tutti i nutrienti di cui

necessita, occorre assumere la giusta dose dell'alimento e rispettare le frequenze con le quali alcuni alimenti vanno consumati, giornalmente o settimanalmente, all'interno di uno schema alimentare personalizzato. L'alimentazione della giornata deve rispettare il bilancio energetico di ciascuno e l'energia introdotta deve essere uguale a quella spesa per non aumentare il rischio di sovrappeso, obesità ma anche di malnutrizione.

ALIMENTI CONSENTITI CON MODERAZIONE; *Alcolici* Interferiscono con la metabolizzazione epatica degli anticoagulanti. L'alcool è una sostanza tossica per il nostro organismo ed esistono nel fegato sistemi capaci di eliminarlo. Tuttavia, tali sistemi in parte sono gli stessi che eliminano i farmaci anticoagulanti. Quando assumiamo alcool rallentiamo l'eliminazione degli anticoagulanti orali aumentandone l'effetto. Inoltre, l'assunzione protratta ed eccessiva di alcool determina anche un danno delle cellule del fegato che, oltre a tante altre, hanno anche la funzione di sintetizzare i fattori della coagulazione. Di conseguenza ci sono buone ragioni per contenere l'assunzione di tutte le bevande alcoliche. Queste tuttavia, se assunte con moderazione non sono dannose. L'assunzione, anche occasionale, di quantità elevate può invece essere molto pericolosa.

Gli alimenti ad alto contenuto di vitamina K (>100 mcg/100 gr) sono da assumere occasionalmente , in quantità limitate e mai associati tra di loro:

spezie: prezzemolo, basilico, salvia, origano, erba cipollina. Verdura: cicoria, lattuga, spinaci freschi, broccoli, cavolo, cime di rapa, cavoletti di Bruxelles, rucola, verza. Olio di soia. Bevande: tè verde e tè nero

Alimenti a medio contenuto di vitamina K (30-100 mcg/100gr) da assumere non più di due volte alla settimana in quantità ridotte e mai associati tra di loro: porri, sedano, peperoncino rosso, asparagi, kiwi, avocado, frutta secca (soprattutto pistacchi), semi di zucca, pinoli, piselli, soia, margarina, maiones, fegato di bovino, fegato di maiale, tuorlo d'uovo, tonno sott'olio, cereali integrali (pasta, riso, crusca, farine, polenta), olio di mais, olio extravergine di oliva, caffè.

CONSIGLI COMPORTAMENTALI: l'informazione e l'educazione del paziente (e della famiglia) sulla gestione del farmaco è il passo decisivo per una corretta terapia. Discutere con il medico curante l'eventuale assunzione di prodotti a base di erbe. L'uso di prodotti di erboristeria è sconsigliato in quanto si associa spesso a variazioni non prevedibili del INR. Tali prodotti infatti hanno un contenuto non noto di vitamina K e di sostanze interferenti per cui possono influenzare anche in maniera considerevole il valore di INR. Alcuni infusi, in particolare quello di the verde, possono contrastare in maniera elevata l'azione degli anticoagulanti così come lo possono fare anche alcuni integratori a volte assunti sotto forma di tisane, opercoli e/o compresse. Rendere lo stile di vita più

attivo, praticare regolarmente attività fisica di tipo aerobico, leggere le etichette dei prodotti, soprattutto per accertarsi del loro contenuto in vitamina K. Non fumare: la sigaretta ha un elevato contenuto di precursori della vitamina K. (8)

In caso di intervento chirurgico o manovra invasiva in corso di TAO occorre valutare attentamente:

- 1) il potenziale rischio di eventi tromboembolici qualora la TAO venisse diminuita o sospesa;
- 2) il rischio emorragico specifico di ciascun intervento o manovra, in relazione all'entità e alla sede del trauma ed alla possibilità di adottare idonee misure emostatiche locali.

Schematicamente possiamo distinguere due linee di comportamento:

- 1) Continuare la TAO; ciò è possibile per situazioni a basso rischio emorragico con trauma dei tessuti superficiali sui quali possono essere applicate misure emostatiche locali (pressione, antifibrinolitici, colla di fibrina), puntura sternale e biopsia osteomidollare, biopsie cutanee, piccola chirurgia dermatologica, biopsie di mucose facilmente accessibili ed esplorabili (cavo orale, vagina), piccola chirurgia oculistica con anestesia topica (cataratta), esami endoscopici senza manovre chirurgiche, estrazioni dentarie. In quest'ultimo caso risultano utili gli emostatici locali, la sutura dei bordi alveolari e gli sciacqui orali con

soluzioni di acido tranexamico al 5%, 4-5 min ogni 6 ore per 5-6 giorni associati a terapia antibiotica;

2) sospendere temporaneamente la TAO; in caso di chirurgia in elezione, biopsie a cielo coperto, cateterismo cardiaco, ecotransesofageo.

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

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

In ogni caso la somministrazione di eparina che precede l'intervento va omessa e ripresa dopo 24 ore. Nei pazienti con rischio emorragico molto elevato (neurochirurgia, prostatectomia, chirurgia in laparoscopia, interventi sulla retina), l'eparina va assunta solamente dopo un'accurata valutazione clinica ed in genere dopo almeno 48-72 ore. La TAO deve essere ripresa alla dose abituale

in funzione del tempo necessario alla completa riparazione dei tessuti e non appena consentito dall'alimentazione, mantenendo l'associazione con l'eparina fino ad un valore di INR nell'intervallo terapeutico per 2 giorni consecutivi.

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

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

1.8 Aderenza ed educazione terapeutica infermieristica

L'aderenza alla terapia con Coumadin non è semplice, in particolare se il paziente in questione è anziano. Una scarsa compliance terapeutica può comportare diverse complicanze nella salute del paziente, prima tra tutte l'ictus

nel caso in cui il paziente sia in terapia con Warfarin per la Fibrillazione Atriale (una delle cause più comuni per l'assunzione).

Che cosa si può fare quindi per aumentarne la compliance terapeutica?

L'educazione terapeutica al paziente deve essere personalizzata a seconda delle esigenze della persona : controllare in ogni visita di follow-up la mancanza di conoscenza o di comprensione di qualche aspetto inerente la terapia; valutare se ci sono e quali sono le barriere sanitarie o personali all'adesione al farmaco. Conoscere lo stile di vita e i comportamenti del paziente è fondamentale per una comunicazione efficace sanitario-paziente in modo da canalizzarli nella vita quotidiana.

Gli studi evidenziano l'importanza dei programmi di educazione del paziente nel ridurre il rischio di emorragia e di raggiungere una migliore stabilità nel trattamento.

I sanitari devono essere informati adeguatamente sulle linee guida del farmaco in modo da comprendere tutti i benefici e gli effetti avversi e trasmetterli al paziente. L'inadeguata conoscenza del farmaco da parte del paziente ha come principale conseguenza la compliance adesione terapeutica e quindi l'aumento delle complicanze. Da uno studio condotto su un gruppo consistente di pazienti

in cura con TAO, emerge che l'educazione terapeutica è fondamentale per aumentare le possibilità di adesione terapeutica al Warfarin.

In particolare, è emerso che i pazienti che hanno ricevuto:

- un'adeguata ed esaustiva educazione da parte di un'infermiera esperta,
- hanno visto un video che fornisce informazioni su TAO, nutrizione e istruzioni su come gestire situazioni critiche, ricevendo una brochure che ripete i contenuti del video, continuando la terapia con Warfarin senza interruzioni; ...hanno avuto meno complicanze legate a un'inadeguata compliance terapeutica.

Per ridurre gli errori, causati dalla complessità della terapia antitrombotica, è necessario che tutti gli operatori sanitari (infermieri, medici, farmacisti) comunichino e collaborino in equipe, in modo tale da fornire al paziente le stesse informazioni su che cosa deve fare concretamente in caso di emorragie, su che cosa deve mangiare, quando fare i controlli ematici etc.. Utilizzare sempre un linguaggio chiaro e non limitarsi a dare la semplice brochure, ma parlare col paziente, in quanto il colloquio educativo non può essere sostituito. Verificare sempre se il paziente ha compreso ciò che gli stiamo comunicando, confortarlo nel caso in cui dovesse avere timore della situazione. Essere disponibili al dialogo con tutti i membri della famiglia, in particolare col caregiver.

Durante l'educazione terapeutica è necessario rispondere alle domande dirette poste dalla persona in cura e ai dubbi non espressi che schematicamente possono essere riassunti nelle domande più frequenti presenti negli opuscoli educativi. Di seguito si riportano alcuni esempi:

Che cosa si intende per terapia anticoagulante orale?

Gli anticoagulanti orali sono farmaci in grado di modificare la capacità di coagulare del sangue, riducendo il rischio della formazione di trombi in pazienti che, per la loro malattia, corrono questo rischio.

Perché bisogna fare gli esami del sangue?

E' necessario eseguire periodicamente il prelievo per valutare l'INR che corrisponde al tempo che impiega il sangue a coagulare. A differenza di altri farmaci, il dosaggio da assumere può variare anche da giorno a giorno, e soprattutto da persona a persona.

Gli esami sono a pagamento?

I pazienti in trattamento con gli anticoagulanti orali hanno un'esenzione in modo che non devono pagare il ticket. C'è anche il servizio di infermieri a domicilio che possono recarsi a casa a fare il prelievo. Gli esiti degli esami poi vanno fatti vedere ogni volta al proprio medico per modificare la terapia.

Bisogna prestare attenzione ad assumere altri farmaci in concomitanza?

Ovviamente sarà importante sempre leggere il foglietto illustrativo di ogni farmaco che andiamo ad assumere, ma prima di tutto bisogna informare il medico e il farmacista che si sta assumendo una terapia anticoagulante. Questo discorso vale anche quando ci rechiamo al pronto soccorso. Da evitare le iniezioni intramuscolo perché possono causare ematomi, più difficilmente riassorbibili.

Che cosa è meglio evitare di mangiare?

Nessun cibo è proibito. In generale bisognerebbe evitare le verdure a foglia larga perché contengono più vitamina K (che favorisce la coagulazione, andando ad alterare l'esito del trattamento): come spinaci, coste, erbe, broccoli, cavoli, prezzemolo; evitare l'alcool e prestare molta attenzione agli infusi (es: the verde, camomilla, etc..) e alle pastiglie a base di erbe in quanto hanno effetti sulla coagulazione. la dose terapeutica dell'anticoagulante.

In quale momento della giornata è opportuno assumere il farmaco?

La soluzione migliore è lontano dai pasti, sempre alla stessa ora tutti i giorni. Per non dimenticarsi è opportuno puntarsi la sveglia e segnare la dose da prendere su una agendina, in quanto non è uguale ogni giorno.

Quando è necessario andare in pronto soccorso o recarsi dal medico?

In caso di emorragie improvvise al naso, alle gengive o alle emorroidi. Nel caso di un trauma che fa fatica a smettere di sanguinare, per comparsa di mestruazioni abbondanti, ematuria o feci scure. Per qualsiasi trauma alla testa o alla schiena, anche senza danno apparente in quanto potrebbe esserci un ematoma interno. Nel caso di diarrea, vomito o febbre recarsi dal medico per un controllo straordinario della coagulazione.

E' possibile praticare sport?

Si può praticare qualsiasi sport, da evitare sci di discesa, ginnastica acrobatica e arti marziali per il rischio di traumi e quindi sanguinamento. Queste semplici informazioni possono aiutare un paziente ad autogestirsi, riducendo le complicanze. (10)

CAPITOLO SECONDO

I NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI: “RIVOLUZIONE TERAPEUTICA?”

2.1 NAO nella pratica clinica cardiologica

Gli anticoagulanti orali sono utilizzati per il trattamento della prevenzione del tromboembolismo arterioso e venoso a lungo termine. Fino a pochi anni fa, gli antagonisti della vitamina K, quali il warfarin, erano gli unici anticoagulanti orali disponibili in pratica clinica. Tuttavia, la terapia con warfarin è associata a numerose limitazioni: a) ritardata insorgenza d'azione, b) ristretta finestra terapeutica, c) numerose interazioni farmacologiche con altri farmaci o alimenti, d) risposta variabile e non prevedibile, e) influenza del polimorfismo genetico di CYP2C9 e VKORC1, f) attività e necessità del frequente monitoraggio della coagulazione. Queste problematiche hanno portato allo sviluppo di nuovi anticoagulanti orali (NAO). (11)

Questa nuova categoria di farmaci includono:

- Gli inibitori diretti della trombina (dabigatran), i quali vanno ad esercitare il loro effetto anticoagulante legandosi direttamente al sito attivo della trombina, inibendo in tal modo gli effetti a valle della stessa.

- Gli inibitori diretti del fattore Xa (endoxaban, apixaban e rivoxaban), che inibiscono il fattore Xa, bloccando contemporaneamente la via intrinseca ed estrinseca della cascata coagulativa. (13)

I nuovi anticoagulanti orali (NAO) rappresentano una valida alternativa al trattamento con warfarin nella prevenzione del rischio tromboembolico nei pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare, con un rapporto rischio-beneficio estremamente favorevole.

Prospettive per il futuro

I NAO potrebbero trovare ampio impiego in tutti i pazienti, senza controindicazioni assolute a terapia anticoagulante, in cui non viene praticata la terapia con warfarin. Quest'ultima, infatti, è spesso sottoutilizzata, essendo impiegata in meno del 60% dei pazienti con fibrillazione atriale che ne avrebbero indicazione, nonostante sia stato ampiamente dimostrato che riduce in modo significativo l'incidenza di ictus. Peraltro, l'efficacia del warfarin dipende dal livello di anticoagulazione raggiunto ed i pazienti trattati con warfarin risultano in corretto range terapeutico solo per il 63% del tempo di trattamento. Inoltre, i sanguinamenti maggiori, in particolare le emorragie intracraniche, anche se complessivamente presentano una bassa incidenza, sono la complicanza più frequente e più temuta. I NAO potrebbero trovare ampio

impiego anche nei pazienti con significativo rischio trombotico che assumono terapia con aspirina. La terapia con aspirina come monoterapia nella prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale andrebbe scoraggiata, in quanto non risulta essere efficace nella prevenzione delle complicanze tromboemboliche. (12)

Il trattamento con NAO nella FA

La FA rappresenta il più comune disordine del ritmo cardiaco. I pazienti con FA hanno un superiore rischio di morte cardiovascolare e di mortalità per tutte le cause rispetto agli individui senza tale aritmia. Gli eventi tromboembolici rappresentano la principale complicanza correlata alla FA, in particolare l'ictus ischemico. Il rischio di ictus non è omogeneo nei pazienti con FA, ma è aumentato dalla concomitante presenza di fattori di rischio come il pregresso ictus/attacco ischemico transitorio (TIA), l'ipertensione arteriosa, la disfunzione ventricolare sinistra, il diabete e l'aumentare dell'età, e può variare dallo 0% nei pazienti a basso rischio fino ad arrivare all'8% anno in quelli identificati come ad alto rischio. La prevenzione dell'ictus è perciò uno degli obiettivi principali del trattamento dei pazienti con FA e la TAO è attualmente considerata l'opzione terapeutica più efficace per la prevenzione degli eventi cerebrovascolari. Studi clinici randomizzati hanno dimostrato che una

“anticoagulazione” con warfarin con international normalized ratio (INR) tra 2 e 3, riduce il rischio di ictus del 68% in pazienti con FA non selezionati. (12)

Da uno studio osservazionale Nemawashi risulta che in Italia l'82,4% dei pazienti affetti da fibrillazione atriale è in terapia con antagonisti della vitamina K, e il 17,6% con i NAO. Si stima inoltre che tra i pazienti potenzialmente candidati alla terapia con NAO, solo il 16,7% riceve realmente la terapia mentre il 42,2% non riceve alcuna prescrizione. (13)

Perché sono efficaci

Negli ultimi anni la ricerca farmacologica e clinica ha portato avanti lo studio e la sperimentazione clinica di nuove molecole attive sulla coagulazione nei pazienti con FA che possono essere somministrati per via orale e che fossero alternative agli antagonisti della vitamina K (AVK) senza necessità di monitorarne l'effetto. Gli studi RE-LY, ARISTOTLE, ROCKET AF ed ENGAGE AFTIMI sono quattro trial clinici multicentrici, randomizzati, controllati che hanno valutato come obiettivo primario la non inferiorità in termini di efficacia e sicurezza di quattro molecole ad azione anticoagulante orale – rispettivamente dabigatran, apixaban, rivaroxaban ed edoxaban – nella profilassi antitrombotica dei pazienti con FA parossistica o persistente/permanente nei confronti del warfarin, il più diffuso farmaco AVK.

Gli obiettivi primari di efficacia e sicurezza appaiono analoghi nei quattro trial. L'obiettivo primario di efficacia era rappresentato dalla somma degli ictus ischemici ed emorragici e degli eventi tromboembolici sistemici.

- Nello studio RE-LY, i pazienti trattati con dabigatran al dosaggio di *110 mg* presentavano un rischio di ictus ed embolia sistemica simile a quello dei pazienti in warfarin, mentre il dosaggio di *150 mg* si associava ad un rischio inferiore.
- Il trial ROCKET ha dimostrato che rivaroxaban, somministrato al dosaggio di 20 mg/die, non è inferiore a warfarin in termini prevenzione di ictus ed embolia sistemica.
- Nel trial ARISTOTLE apixaban, somministrato al dosaggio di 5 mg x 2/die, è risultato superiore a warfarin nella prevenzione di ictus ed embolie sistemiche con una significativa riduzione della mortalità.
- Il trial ENGAGE AF-TIMI ha dimostrato la non inferiorità di edoxaban ad entrambi i dosaggi rispetto al warfarin nella prevenzione di ictus ed embolia sistemica, con una riduzione significativa dei sanguinamenti e della mortalità cardiovascolare.

Una recente metanalisi ha analizzato i dati derivati da oltre 60 000 pazienti arruolati in questi trial, di cui 42 411 hanno ricevuto i nuovi anticoagulanti orali (NAO) e 29 272 hanno ricevuto warfarin. Il TTR mediano nei pazienti del

gruppo warfarin variava da 58% a 68%. Il trattamento con i NAO diminuì del 19% il rischio di ictus ed eventi embolici sistemici rispetto al warfarin. Tale beneficio era determinato soprattutto da una significativa riduzione del rischio di ictus emorragico, che si riduceva di circa il 50%. Per la prevenzione del rischio di ictus ischemico, i NAO presentavano un'efficacia sovrapponibile a quella del warfarin che a sua volta, si era già dimostrato altamente efficace nel ridurre di due terzi rispetto al placebo il rischio di ictus ischemico. I NAO sono risultati anche efficaci nel ridurre la mortalità per tutte le cause. Quest'ultima, infatti, risultava ridotta del 10% nei pazienti randomizzati a trattamento con NAO, rispetto a quelli trattati con warfarin.

Il vantaggio dei NAO rispetto al warfarin nel ridurre il rischio di ictus e di eventi embolici sistemici è emerso, peraltro, in tutti i sottogruppi analizzati. Un'analisi separata dei due dosaggi per dabigatran ed edoxaban ha dimostrato che i bassi dosaggi mostravano un'efficacia simile al warfarin nel prevenire tutti gli ictus e gli eventi ischemici sistemici analizzando il tipo di ictus, tuttavia, i bassi dosaggi erano associati ad un aumento del rischio di ictus ischemico rispetto al warfarin (RR 1.28, IC 95% 1.02-1.60; $p=0.045$). Tale rischio era, comunque, controbilanciato da un'importante diminuzione del rischio di ictus emorragico. Come per gli alti dosaggi, quelli bassi si associavano ad una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause. Pertanto, i bassi dosaggi potrebbero

costituire una valida opzione per i pazienti che presentano un elevato rischio emorragico con un impiego degli anticoagulanti a dosaggio pieno. Il vantaggio dei NAO, inoltre, era evidente a prescindere da un precedente trattamento con AVK.

Dalla metanalisi è emerso anche che la riduzione di ictus ed embolia sistemica non era in relazione alla corretta gestione del warfarin, anche se la riduzione dei sanguinamenti legata ai NAO era più evidente nei pazienti che avevano difficoltà a mantenere i valori di INR in range terapeutico.

Perché sono sicuri

La perplessità che spesso viene espressa nei confronti dei NAO è la mancata definizione, in termini numerici, dei livelli di anticoagulazione del paziente e l'assenza di un antidoto. La terapia anticoagulante espone necessariamente il paziente ad un aumentato rischio emorragico che va sempre controbilanciato da una significativa riduzione del rischio ischemico.

Dalla metanalisi emerge un profilo di sicurezza dei NAO superiore rispetto al warfarin. Il trattamento con l'alto dosaggio di NAO si associava ad una riduzione, seppur non significativa, del 14% nei sanguinamenti maggiori (RR 0.86, IC 95% 0.73-1.00; p=0.06), mentre i bassi dosaggi si presentavano significativamente più sicuri (RR 0.65, IC 95% 0.43-1.00; p=0.05).

Coerentemente con la riduzione del rischio di ictus emorragico, si assisteva ad una riduzione sostanziale di emorragia intracranica, che comprendeva l'ictus emorragico ed i sanguinamenti sottodurali, epidurali e sub - aracnoidei. I NAO, tuttavia, si associavano ad un maggior rischio di sanguinamenti gastrointestinali (RR 1.25, IC 95% 1.01- 1.55; p=0.04), che risultavano invece sovrapponibili ai bassi dosaggi.

La loro sicurezza si osservava in tutti i sottogruppi, ad eccezione di una significativa interazione con il tempo di INR nel range terapeutico. Si è notata, infatti, una riduzione ancora più marcata nei sanguinamenti nei centri che presentavano valori di TTR <66% rispetto a quelli con valori \geq 66% (RR 0.69, IC 95% 0.59-0.81 vs 0.93, 0.76-1.13; p di interazione =0.022).

La riduzione del rischio di ictus emorragico è emersa in particolar modo in tutti i trial. Peraltro, la riduzione significativa dell'endpoint primario, rappresentato da ictus ed eventi embolici sistemici, era guidata sostanzialmente dalla riduzione del rischio di ictus emorragico, che risultava ridotto del 50%. L'emorragia intracranica, infatti, rappresenta la più temuta complicanza del trattamento anticoagulante ed è spesso fatale. Il trattamento anticoagulante rappresenta una delle prime cause di emorragia intracranica che portano all'ospedalizzazione.

Perché sono maneggevoli

I NAO presentano molteplici similitudini rispetto ai farmaci antiaggreganti orali, che vengono annoverati, al giorno d'oggi, tra i farmaci maggiormente prescritti in ambito cardiologico. Entrambe queste tipologie di farmaci vengono somministrati per via orale, in mono o duplice dose quotidiana, senza che sia tuttavia possibile verificare, nella pratica clinica, la regolare assunzione da parte del paziente. Il profilo di sicurezza appare simile e non c'è evidenza clinica che un monitoraggio farmacodinamico e/o farmacocinetico sia necessario. Al momento, non esiste un antidoto per i NAO né per i farmaci antiaggreganti. L'effetto prevedibile dei NAO, unitamente alla loro breve emivita, rende non obbligatorio il loro monitoraggio. L'aumento del rischio emorragico legato ai farmaci antiaggreganti orali non è inferiore a quello legato ai NAO. Uno studio randomizzato in doppio cieco ha confrontato sicurezza ed efficacia di warfarin e aspirina in oltre 2000 pazienti con pregresso ictus non cardioembolico. Ad un follow-up di 2 anni, non è emersa alcuna differenza tra le due terapie né in termini di eventi ischemici né di quelli emorragici. L'incidenza di emorragie maggiori è risultata infatti sovrapponibile (2.2% nei pazienti in warfarin vs 1.5% in quelli in aspirina; $p=0.10$). Il confronto diretto tra apixaban ed aspirina nel trial AVERROES ha dimostrato che l'incidenza di complicanze emorragiche è simile nei due gruppi (1.2 vs 1.4% per anno; hazard ratio [HR] 1.13, IC 95% 0.74-1.75; $p=0.57$), mentre apixaban forniva una protezione significativamente superiore

rispetto al warfarin nella prevenzione di complicanze ischemiche (1.6 vs 3.7% per anno; HR 0.45, IC 95% 0.32-0.62; $p < 0.001$).

Una sottoanalisi dello studio RE-LY ha dimostrato che il rischio di eventi ischemici e quello di eventi emorragici è correlato alle concentrazioni plasmatiche di dabigatran. Tuttavia, il monitoraggio routinario dei loro valori non è raccomandato ed i test standard di coagulazione non possiedono una sensibilità sufficiente per la valutazione della sua attività. Anche per clopidogrel è stata documentata un'ampia variabilità di risposta legata sia a fattori clinici che a fattori genetici ed una ridotta risposta al clopidogrel è associata ad una prognosi sfavorevole. Tuttavia, l'evidenza scientifica è risultata insufficiente a raccomandare test routinari genetici o di funzionalità piastrinica. Infatti, non è emersa alcuna evidenza che test routinari migliorino la prognosi in ampi sottogruppi di pazienti. Pertanto, attualmente viene raccomandato ai cardiologi clinici di considerare che esiste una variabilità genetica nel metabolismo del clopidogrel, che può interferire con l'inibizione piastrinica, senza, tuttavia, raccomandare un uso routinario di test genetici o farmacodinamici.

Non solo i NAO, ma anche i farmaci antiaggreganti non hanno un antidoto clinicamente validato. Per i pazienti che assumono terapia antiaggregante per via orale, in caso di eccessivo sanguinamento viene consigliata la trasfusione piastrinica.

Nel caso dei NAO, alcuni autori hanno suggerito l'impiego di plasma fresco congelato, di complesso protrombinico concentrato o di fattore VIIa, per antagonizzarne l'azione, sulla base di studi sperimentali o dati di laboratorio: ciononostante, è ancora da stabilire se tali risultati siano da attribuire ad un'effettiva azione di antagonismo dell'effetto anticoagulante.

Antidoti più specifici sono in via di realizzazione, anche se la loro efficacia non è ancora stata dimostrata clinicamente. La sicurezza dei NAO in caso di sanguinamento può essere addirittura maggiore rispetto ai farmaci antiaggreganti orali se si tiene conto dell'emivita più breve. Tale dato è testimoniato dal minor tempo di sospensione necessario prima di una procedura interventistica nel caso dei NAO rispetto alla terapia antiaggregante. Livelli residui farmacologici dei NAO che possono essere considerati sicuri prima di procedure invasive sono al momento sconosciuti e non abbiamo a disposizione alcun test biologico che sia stato correlato con il rischio emorragico. Pertanto, sulla base di queste considerazioni, al momento non è nota alcuna "soglia" alla quale il rischio emorragico dei pazienti in terapia con NAO e sottoposti ad interventi chirurgici sia paragonabile a quella di pazienti non in terapia anticoagulante.

I test di funzione piastrinica potrebbero definire il timing ottimale di interventi chirurgici in pazienti che assumono terapia antiaggregante, al fine di ridurre al minimo il rischio emorragico: tuttavia, è necessario verificare l'accuratezza con cui i test di funzione piastrinica possano predire il rischio emorragico e ischemico in fase perioperatoria e sono necessari ampi studi prospettici per meglio definire la loro utilità clinica.

Un'analisi post-hoc dello studio RE-LY, che ha incluso 4591 pazienti che complessivamente hanno eseguito 7637 procedure chirurgiche, ha confrontato il rischio emorragico perioperatorio in quelli trattati con warfarin rispetto a quelli ai trattati con dabigatran; nonostante il trial non fosse stato disegnato appositamente per valutare i sanguinamenti periprocedurali e non sia stato calcolato a priori alcun potere statistico per valutare tale endpoint, i dati ottenuti hanno, tuttavia, fornito un contributo notevole poiché rappresentano non solo una delle più ampie casistiche di sospensione perioperatoria di warfarin ma forniscono anche dati di confronto con dabigatran. È importante sottolineare che tale casistica ha incluso un numero cospicuo di pazienti che rende affidabile il confronto tra i due farmaci. Tale analisi ha dimostrato che procedure chirurgiche o invasive non sono infrequenti e vengono eseguite in un paziente su 4 nei primi 2 anni. È inoltre emerso che il rischio di sanguinamenti maggiori perioperatori era simile tra pazienti in warfarin (4.6%), dabigatran 110 mg bid (3.8%) e

dabigatran 150 mg bid ($p=0.28$). Anche l'incidenza di eventi ischemici tromboembolici periprocedurali è stata estremamente bassa, con una incidenza di ictus ed embolia sistemica a 30 giorni dello 0.5%. Inoltre, a parità di rischio emorragico postoperatorio per warfarin e dabigatran (4 vs 5%), nei pazienti in terapia con dabigatran, la sospensione preoperatoria era significativamente più breve (49 vs 114h; $p<0.001$) mentre l'impiego di eparina come terapia "bridge" era meno frequente (~16% nei pazienti in terapia con dabigatran vs 28% nei pazienti in warfarin). La vitamina K è stata somministrata prima dell'intervento nel 2.2% dei pazienti, per lo più in warfarin, mentre plasma fresco nell'1.5% dei casi. Tali dati dimostrano che, nei pazienti con FA, una breve sospensione perioperatoria è sicura sia nei pazienti trattati con warfarin che in quelli trattati con dabigatran.

La maggior maneggevolezza di dabigatran rispetto a warfarin è testimoniata dalla più breve sospensione preoperatoria, legata alla minor emivita, e ciò a parità di eventi emorragici. I dati di sicurezza dei NAO in pazienti candidati a chirurgia emergono anche da registri che hanno arruolato pazienti del "mondo reale". Il registro di Dresda rappresenta un ampio registro prospettico che ha valutato la gestione e la sicurezza dei NAO in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici o procedure invasive. Dei 2179 pazienti arruolati, 595 (27.3%) sono stati sottoposti a 863 interventi chirurgici o procedure invasive. Lo studio ha

dimostrato che la prosecuzione della terapia con NAO o una breve sospensione sono sicure nella maggior parte degli interventi. In particolare, la terapia con NAO è stata mantenuta nel 21.7% delle procedure. In caso di sospensione, la mediana di interruzione è stata di 2 giorni prima della procedura fino a 1 giorno successivo, con interruzione totale pari a 3 giorni.

L'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori a 30 giorni è stata pari a 1% (IC 95% 0.5-2.0), mentre i sanguinamenti maggiori si sono verificati nell'1.2% dei pazienti. In quasi la metà dei pazienti, la terapia con NAO veniva sospesa in fase peri - operatoria senza praticare una terapia "bridge" con eparina. È importante sottolineare che nel registro di Dresda la maggior parte degli interventi sono stati classificati come minori (74.3%), il 15.6% erano minimi, mentre solo il 10.1% erano maggiori. Pertanto, la bassa incidenza di eventi emorragici anche in caso di proseguimento perioperatorio della terapia con NAO potrebbe essere legata al basso rischio emorragico delle procedure. Peraltro, la sicurezza della sospensione della terapia anticoagulante anche senza terapia "bridge" dovrebbe essere giudicata con cautela, anche in considerazione del fatto che non è riportato il profilo di rischio tromboembolico della popolazione in oggetto. (12)

2.2 Meccanismi d'azione

Il meccanismo d'azione di warfarin prevede l'effetto antagonista della modificazione post-traduzionale, vitamina K-dipendente, dei fattori II, VII, IX e X nel fegato. Diversamente, i NAO vanno ad inibire direttamente l'attività biologica del fattore Xa (fXa) o della trombina, ovvero proteasi chiave nella cascata coagulativa. In particolare, apixaban, rivaroxaban ed edoxaban inibiscono in modo reversibile il fXa mentre dabigatran inibisce la trombina sempre in modo reversibile e selettivo. Apixaban, rivaroxaban ed edoxaban sembrano inibire non solo il fXa libero ma anche quello presente nel coagulo. Considerando che il fXa è il punto di convergenza tra la via estrinseca ed intrinseca della coagulazione, rivaroxaban, apixaban ed edoxaban sono in grado di inibire la formazione di trombina da entrambe le vie, portando ad una completa ed efficace azione anticoagulante. Diversamente da questi, dabigatran agisce ad un livello più basso della cascata coagulativa, ovvero inibendo l'attività della trombina con una K_i di 4.5 nM.

Da queste considerazioni, risulta evidente come i NAO abbiano delle caratteristiche intrinseche profondamente distinte, non solo dai classici inibitori della vitamina K, ma anche tra di loro. Quindi, al fine di poter utilizzare al meglio questi nuovi agenti farmacologici è importante conoscerne e comprenderne le proprietà farmacologiche.

Per quanto riguarda la farmacocinetica, Dabigatran si differenzia dagli altri NAO per la bassa biodisponibilità che comporta un'importante variabilità nella quota assorbita. Al fine di ottenere un assorbimento orale, dabigatran è somministrato come profarmaco che una volta raggiunto il circolo sistemico, viene idrolizzato da esterasi epatiche e sieriche ed attivato a dabigatran. Il suo assorbimento aumenta in ambiente acido e per questo motivo il farmaco è formulato in presenza di acido tartarico. Studi a dosi crescenti di dabigatran dimostrano che la bassa biodisponibilità orale non è causata da un processo di primo-passaggio saturabile, considerato che le concentrazioni plasmatiche aumentano in maniera lineare secondo una cinetica di primo ordine, dose-indipendente. Le capsule sono ideate per il suo rilascio nello stomaco e la molecola è assorbita nell'intestino tenue distale. Il farmaco non assorbito attraversa il tratto gastrointestinale dove viene per lo più convertito a dabigatran ed eliminato con le feci. Come atteso, la co-somministrazione con antagonisti H₂ e inibitori di pompa protonica, che determinano un aumento del pH intestinale, porta ad una minor solubilizzazione di dabigatran e ad una diminuzione del suo assorbimento, rispettivamente del 12% e 30%, senza tuttavia modificarne l'efficacia clinica. La somministrazione con il cibo ritarda significativamente il tempo di assorbimento del farmaco, senza tuttavia influenzare in modo rilevante la sua biodisponibilità. Si raccomanda quindi che

il farmaco venga preso sempre in presenza o in assenza di cibo. Rivaroxaban è assorbito principalmente a livello dell'intestino tenue prossimale, con una biodisponibilità che risulta dose dipendente. Alla dose di 10 mg, la biodisponibilità stimata è dell'80-100%, rispetto al 66% della dose di 20 mg, quando somministrato a digiuno. La presenza di cibo, probabilmente aumentandone la sua solubilizzazione e dissoluzione, aumenta in modo significativo la biodisponibilità di rivaroxaban 20 mg, riducendo anche la variabilità interindividuale delle sue concentrazioni plasmatiche. È importante, ricordare che l'assunzione di cibo implica un pasto di almeno 1300 Cal con un 30-40% di contenuto di grassi. Per questo motivo è fondamentale assumere rivaroxaban dopo i pasti. Apixaban è assorbito prevalentemente nel tratto distale dell'intestino tenue e nel colon ascendente, raggiunge il picco massimo di concentrazione (C_{max}) dopo 2-3h dall'assunzione per via orale. La sua biodisponibilità è approssimativamente il 50% e circa il 35% della quota non assorbita viene eliminata con le feci. Diversamente da rivaroxaban, l'assorbimento intestinale di apixaban non risente della presenza di cibo. Analoghe considerazioni possono essere fatte per quanto riguarda l'assorbimento di edoxaban, che raggiunge la C_{max} dopo 2h e che non è influenzato dalla presenza di cibo. È importante osservare che tutti i NAO sono riconosciuti dai trasportatori proteici, proteine che svolgono un ruolo nel

modulare sia la disposizione dei farmaci dall'assorbimento alla loro eliminazione sia nell'interazione con altre classi di farmaci. Le interazioni più critiche che interessano tutti i NAO si verificano anche a livello dell'assorbimento intestinale e sono da attribuirsi a potenti inibitori della P-glicoproteina (P-gp) quali antifungini, macrolidi, antiretrovirali inibitori delle proteasi. Tra i farmaci cardiovascolari vanno annoverati verapamil e amiodarone. Induttori farmacometabolici della P-gp, quali rifampicina ed ipperico, non vanno somministrati in associazione ai NAO.

Per quanto riguarda la distribuzione, i NAO sono caratterizzati sia da diversi volumi sia da un diverso legame alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione di apixaban risulta piccolo, suggerendo una distribuzione principalmente nel circolo sistemico, con una localizzazione extravascolare limitata. Al contrario, dabigatran è caratterizzato da un'alta idrofilia, uno scarso legame alle proteine plasmatiche ed una clearance essenzialmente renale, caratteristiche che rendono questo farmaco l'unico NAO emodializzabile. A questo proposito, va comunque sottolineato che la dialisi risulta efficace se fatta nelle primissime ore dalla somministrazione, altrimenti il volume di distribuzione del farmaco (60 litri), a distribuzione completata, impedisce la rimozione dialitica che risulta di circa 12 litri.

Un'importante caratteristica farmacocinetica che distingue i NAO è la via di *eliminazione* che risulta essenzialmente renale per dabigatran, mentre è sia epatica sia renale per rivaroxaban, apixaban ed edoxaban. Questo determina delle variazioni posologiche e di scelta del NAO sulla base delle caratteristiche fisiopatologiche e demografiche del paziente.

Tutti i NAO sono, invece, controindicati in pazienti con grave insufficienza epatica, mentre si consiglia una riduzione di dosaggio per apixaban, rivaroxaban ed edoxaban in caso di cosomministrazione con potenti inibitori del CYP3A4 diversamente da dabigatran che non è metabolizzato dai citocromi. Tra le caratteristiche dei NAO, merita una considerazione l'emivita di eliminazione di circa 12h¹⁴ caratteristica che suggerisce una posologia con la duplice somministrazione giornaliera. Il rapporto tra la concentrazione massima e minima allo stato stazionario nella mono somministrazione giornaliera è di 4.5 per dabigatran, di 10 per rivaroxaban, di 10 per apixaban e di 10-30 per edoxaban. Più alto è il rapporto e maggiore è la fluttuazione dei livelli plasmatici nelle 24h. Le conseguenze cliniche di queste fluttuazioni possono ovviamente portare a sanguinamenti nel caso del picco o ad eventi tromboembolici al minimo delle concentrazioni. Risulta quindi plausibile cercare di ridurre al minimo tali variazioni optando per la somministrazione bid e a forme a rilascio prolungato/controllato. Questa opzione è anche giustificata dal fatto che una

somministrazione bid dovrebbe beneficiare di un mantenimento più costante della concentrazione plasmatica dei NAO, quindi della loro azione, anche in caso di un'esposizione variabile del farmaco a causa di un'aderenza al trattamento non ottimale. Tuttavia, per rivaroxaban si è preferito optare per la monosomministrazione, modalità che comporta un profilo farmacocinetico con concentrazioni al picco (C_{max}) molto elevate rispetto a dabigatran ed apixaban. Gli elevati livelli della C_{max} con rivaroxaban, unitamente ad una cinetica che risulta non lineare a dosaggi >10 mg, che necessita assunzione con cibo, comporta una significativa variabilità delle concentrazioni al picco. A questo riguardo, è stato condotto uno studio cross-over che ha confrontato negli stessi pazienti il profilo farmacocinetico e farmacodinamico di apixaban 2.5 mg bid e rivaroxaban 10 mg/die. Per quanto riguarda edoxaban, caratterizzato da un profilo cinetico lineare e da un'emivita di 12h, si è osservato un maggior sanguinamento con la duplice somministrazione giornaliera rispetto alla monosomministrazione. È interessante osservare che l'aumentato sanguinamento correla con le più alte concentrazioni minime che si riscontrano con la posologia bid. Tuttavia, questo effetto è riportato esclusivamente con edoxaban: nel confronto della duplice somministrazione giornaliera vs la monosomministrazione di rivaroxaban e apixaban non sono state rilevate differenze nella frequenza di sanguinamenti. Da un punto di vista

farmacodinamico, i NAO hanno un effetto diretto che risulta massimale a distanza di 2-3h dalla loro somministrazione in accordo con il tempo alla concentrazione di picco (Tmax) e con la diretta correlazione tra concentrazioni plasmatiche ed effetto anticoagulante. Queste caratteristiche li distinguono da warfarin, che attraverso l'inibizione dell'attivazione di diversi fattori della coagulazione, richiede 3-5 giorni per manifestare la sua azione anticoagulante. Questa differenza comporta che l'inizio del trattamento con NAO non richieda un periodo di pre-trattamento con eparina. Analogo ragionamento per quanto riguarda la reversibilità dell'effetto, che risulta molto più rapido per i NAO, sia per la breve emivita sia per la reversibilità del loro meccanismo d'azione, rispetto a warfarin. (11)

2.2.1 Dabigatran

Il dabigatran è un inibitore diretto orale reversibile della trombina, caratterizzato da una biodisponibilità del 6.5%, un'emivita plasmatica di 12-17h ed eliminazione renale per l'80%. Nello studio RE-LY14-16 il dabigatran è risultato non inferiore al warfarin a dosi aggiustate (INR 2.0-3.0) al dosaggio di 110 mg bid e superiore al warfarin a dosi aggiustate al dosaggio di 150 mg nella riduzione del rischio tromboembolico di 18 113 pazienti affetti da FA non valvolare. L'impiego di dabigatran 150 mg si è inoltre associato ad una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di ictus ischemico. Per

quanto riguarda l'endpoint di sicurezza l'incidenza di sanguinamenti maggiori rispetto al warfarin è risultata inferiore con il dosaggio 110 mg bid e sovrapponibile con il dosaggio 150 mg bid. L'incidenza di sanguinamenti cerebrali correlata all'utilizzo di dabigatran è risultata significativamente inferiore (riduzione del 60% circa) rispetto a quella in corso di warfarin, indipendentemente dal dosaggio del farmaco e dall'età dei pazienti. È da sottolineare il fatto che all'interno dello studio RE-LY più di un terzo dei pazienti (in totale, 7258) aveva un'età >75 anni. In tale sottogruppo il dabigatran al dosaggio di 150 mg bid ha comportato un rischio emorragico superiore a quello del warfarin mentre al dosaggio di 110 mg bid il rischio di sanguinamenti è risultato sovrapponibile a quello del warfarin. Gli stessi dati sono stati confermati in un'analisi post-hoc sui pazienti "very elderly" (ovvero ultra80enni; in totale, 3016) dello studio RE-LY, rispettivamente ≥ 80 anni (17%), ≥ 85 anni (4%) e ≥ 90 anni (0.4%). Il rischio annuo di emorragie maggiori associato all'impiego di dabigatran 110 mg bid è risultato 5.25%, sovrapponibile a quello del warfarin (4.7%), mentre quello associato all'uso di dabigatran 150 mg bid è risultato maggiore rispetto a quello del warfarin (6.24%). Pertanto, negli anziani è raccomandato l'utilizzo della posologia di 110 mg bid. Un dato assolutamente rilevante a tal proposito è la sovrapponibilità dei risultati del confronto dabigatran-warfarin nei pazienti warfarinnaïve ed in quelli warfarin-

experienced, rappresentati in percentuali simili all'interno del braccio dei pazienti randomizzati al warfarin. In una successiva sottoanalisi dello studio RE-LY, il dabigatran è inoltre risultato almeno non inferiore al warfarin anche nel sottogruppo di pazienti con pregresso ictus o attacco ischemico transitorio (TIA), popolazione nella quale risulta particolarmente rilevante la riduzione dell'ictus emorragico in confronto al warfarin. (16)

2.2.2 Rivaroxaban

Il rivaroxaban è un inibitore diretto orale del fattore Xa con elevata biodisponibilità (80%) ed emivita plasmatica di 7-11h, che presenta il vantaggio, rispetto agli altri NAO, della monosomministrazione giornaliera. È metabolizzato per due terzi nel fegato e per un terzo è eliminato per via renale.

L'efficacia del rivaroxaban nella FA è stata valutata nello studio ROCKET AF21 nel quale 14 171 pazienti con FA sono stati randomizzati a ricevere rivaroxaban 20 mg/die, ridotto a 15 mg/die nei pazienti con insufficienza renale moderata oppure warfarin (INR 2.0- 3.0). I pazienti con FA inclusi nello studio ROCKET AF erano caratterizzati da un profilo di rischio tromboembolico maggiore rispetto a quelli dello studio RE-LY. Il rivaroxaban è risultato non inferiore al warfarin, con un tasso annuale di ictus ed embolia sistemica del 2.12 vs 2.42% ($p < 0.001$) riportato con il warfarin. Gli eventi emorragici correlati

all'impiego del NAO sono risultati numericamente sovrapponibili a quelli del warfarin, ma con una significativa riduzione dei sanguinamenti fatali (0.2 vs 0.5%/anno, $p=0.003$) e cerebrali (0.5 vs 0.7%/anno, $p=0.02$). Il rivaroxaban inoltre, in considerazione della ridotta quota di eliminazione per via renale, si è dimostrato particolarmente sicuro nei pazienti affetti da insufficienza renale di grado moderato (clearance della creatinina 30-49 ml/min), che rappresenta la comorbosità più frequente nel soggetto anziano.

2.2.3 Apixaban

L'apixaban è un inibitore diretto orale del fattore Xa a rapido assorbimento, con biodisponibilità del 66%, escreto soltanto per il 25% per via renale.

È stato dapprima testato vs aspirina nello studio AVERROES in pazienti affetti da FA non eleggibili per la TAO. Lo studio è stato prematuramente interrotto per l'evidenza di superiorità, peraltro attesa, di apixaban al dosaggio di 5 mg bid nella riduzione degli eventi tromboembolici rispetto all'aspirina a vari dosaggi (81-324 mg/die), con un tasso di emorragie maggiori ed in particolare intracraniche sovrapponibile per i due tipi di trattamento. In seguito, nell'ARISTOTLE l'apixaban è stato confrontato al dosaggio di 5 mg bid con il warfarin a dosi aggiustate (INR 2.0-3.0) in pazienti affetti da FA e con un fattore

di rischio per l'ictus ischemico. Nel trial, il NAO veniva testato ad un dosaggio ridotto (2.5 mg bid) nei pazienti ad elevato rischio emorragico.

(ovvero in presenza di due o tre dei seguenti criteri: età ≥ 80 anni, peso ≤ 60 kg, creatinina ≥ 1.5 mg). Apixaban è risultato superiore al warfarin nella prevenzione di ictus ed embolie. Tale superiorità è stata documentata anche per l'endpoint di sicurezza, con una riduzione significativa delle emorragie maggiori ed in particolare intracraniche, sovrapponibile per due tipi di trattamento. In seguito, nell'ARISTOTLE l'apixaban è stato confrontato al dosaggio di 5 mg bid con il warfarin a dosi aggiustate (INR 2.0-3.0) in pazienti affetti da FA e con un fattore di rischio per l'ictus ischemico. Nel trial, il NAO veniva testato ad un dosaggio ridotto (2.5 mg bid) nei pazienti ad elevato rischio emorragico (ovvero in presenza di due o tre dei seguenti criteri: età ≥ 80 anni, peso ≤ 60 kg, creatinina ≥ 1.5 mg). Apixaban è risultato superiore al warfarin nella prevenzione di ictus ed embolie sistemiche. Tale superiorità è stata documentata anche per l'endpoint di sicurezza, con una riduzione significativa delle emorragie maggiori e delle emorragie cerebrali. L'efficacia e la sicurezza dell'apixaban sono risultate ancora più significative nel sottogruppo di pazienti affetti da FA con precedente ictus o TIA, come dimostra una sottoanalisi dello studio ARISTOTLE, in cui la riduzione annua del rischio di eventi tromboembolici rispetto al warfarin è risultata essere 0.77%.

2.2.4 Edoxaban

L'edoxaban è un inibitore diretto del fattore Xa con elevata biodisponibilità (62%), escreto per il 50% per via renale che coniuga il vantaggio della monosomministrazione (caratteristica propria anche a rivaroxaban) con la possibilità dell'aggiustamento del dosaggio (caratteristica propria anche a dabigatran). Edoxaban rappresenta un'opzione terapeutica particolarmente indicata negli anziani, poiché viste le caratteristiche del farmaco queste potrebbero garantire una maggiore aderenza e migliore personalizzazione del trattamento anticoagulante in base alle comorbidità presenti. (16).

2.3 Aderenza ed educazione terapeutica

L'aderenza e l'efficacia della terapia con i NAO, rispetto al wafarin, sembrerebbero migliori e più semplici grazie al regime di dosaggio fisso e alle minori interazioni farmacologiche e alimentari. Tuttavia, il fatto che non vi sia un esame che ci permetta di fornire informazioni riguardo l'aderenza complessiva alla terapia, in aggiunta all'emivita breve e all'assenza di controlli frequenti, rende cruciale, per la prevenzione di episodi di sovra e sotto dosaggio, una rigorosa assunzione della terapia che si riflette sull'importanza di un intervento educativo mirato. Dallo studio AFFORD, che ha valutato molteplici studi di valutazione economica sui NAO per valutare se il guadagno superi il

costo di questi nuovi farmaci, è emerso che i NAO portano, a lungo termine, un vantaggio economico superiore rispetto agli anticoagulanti tradizionali, in modo particolare il wafarin, nella prevenzione dell'ictus nei pazienti con FA.

In conclusione possiamo affermare che, lo sviluppo di una nuova classe di anticoagulanti, paragonabili e talvolta superiori in termini di efficacia e sicurezza rispetto al wafarin, offre una valida alternativa ai farmaci tradizionali e garantisce un trattamento sanitario della fibrillazione atriale non valvolare adeguato anche alle persone non eleggibili alla terapia con antagonisti della vitamina K.

I vantaggi per la persona assistita che derivano dalle caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche dei NAO sono numerosi: Facilitano l'aderenza alla terapia, incidono positivamente sulla qualità di vita, offrono una maggior libertà nelle attività di vita quotidiana, grazie ad una riduzione dei limiti imposti nella gestione pratica della terapia, come ad esempio l'assenza di un controllo routinario degli esami ematici, il regime di dosaggio fisso, la non necessità di centri specializzati nelle vicinanze e le minor interazioni alimentari e farmacologiche, non comportano un prelievo ogni tre settimane, comportano benefici sia dal punto di vista psicologico che dal punto di vista fisico, ad esempio per le persone con uno scarso patrimonio venoso.

Tra gli svantaggi si segnala la presenza di effetti collaterali (comuni però anche agli anticoagulanti tradizionali) e il fatto che l'assenza di controlli ogni tre settimane possa far mancare informazioni sull'assetto coagulativo potrebbe generare ansie nell'assistito. Le ricadute che si hanno nell'assistenza infermieristica riguardano nello specifico l'educazione sanitaria, che diviene di fondamentale importanza nella prevenzione di episodi di sovra e sotto dosaggio, che potrebbero comportare lo sviluppo di complicanze tromboemboliche o emorragiche. Oltre agli aspetti educativi comuni anche agli altri anticoagulanti, il professionista deve fornire al paziente delle raccomandazioni specifiche per i NAO, ad esempio: assumere farmaci regolarmente e sempre alla stessa ora, interazioni alimentari e farmacologiche, possibili effetti collaterali, portare costantemente con sé un documento che attesti di essere in terapia anticoagulante, il tipo di farmaco utilizzato e le principali indicazioni per gli operatori sanitari. Sebbene gli studi da effettuare siano ancora numerosi, è evidente che i NAO rappresentino una svolta per le persone in terapia anticoagulante orale, sia da un punto di vista dell'efficacia clinica sia per quanto riguarda le modificazioni relative alla qualità di vita. (13)

CAPITOLO TERZO

PROGETTO DI RICERCA

3.1 Obiettivi

Lo studio è incentrato sulla valutazione della gestione da parte del paziente della terapia anticoagulante orale e delle conoscenze acquisite per una corretta assunzione. Infatti l'assunzione della terapia a dosi non fisse, il monitoraggio di eventuali complicanze quali emorragie, una conoscenza dei fattori alimentari e non che possono interferire con l'assorbimento del farmaco la rendono una terapia complessa da seguire che necessita di un'adeguata educazione al paziente che la assume.

3.2 Materiali e metodi

L'indagine conoscitiva è mirata ai pazienti afferenti presso l'ambulatorio terapia TAO (UOC medicina trasfusionale, ASUR Fermo);

3.2.1 Disegno di studio

Lo studio è qualificato come osservazionale quantitativo, è composto da una raccolta dati con indagine trasversale.

3.2.2 Strumento di raccolta dati

L'indagine osservazionale è stata effettuata attraverso una raccolta dati standard sulla base dei dati reperiti in letteratura. Le domande inserite hanno lo scopo di definire se fattori quali l'assunzione regolare della dose, l'alimentazione, la percezione di sicurezza del Warfarin, l'ansia relativa ai potenziali effetti collaterali e la percezione personale riguardo la sicurezza del farmaco, determinano una maggiore o minore stabilità nel range di INR. Sono state rilevate mediamente 5 misurazioni INR per ogni paziente per un totale di 262 rilevazioni. Per una visione completa dello strumento di raccolta dati, vedere *allegato1*

3.2.3 Setting e campionamento

I dati sono stati raccolti attraverso il “Questionario gestione terapia TAO” somministrato ai pazienti recatisi all'Ambulatorio terapia TAO (UOC medicina trasfusionale, ASUR Fermo) per ricevere la prescrizione di anticoagulante da assumere. La raccolta dati è avvenuta durante tutte le attività di Ambulatorio previste tre volte alla settimana (da martedì a giovedì) , nel periodo compreso tra il 10 luglio e il 18 settembre 2019.

3.2.4 Implicazioni etiche

Per iniziare il progetto di ricerca è stata richiesta un'autorizzazione all'effettuazione dello studio tramite modulo dell'Area vasta 4 firmato dal

Direttore Medico del Presidio Ospedaliero, dal direttore delle “attività didattiche professionalizzanti del corso di laurea infermieristica” Polo di Fermo, dal dirigente dell’Area Inf.ca/Ostetrica – SPS, e dalla direttrice della Medicina trasfusionale (*allegato 2*). La domanda di frequenza volontaria (*allegato 3*) è stata debitamente sottoscritta dal titolare dello studio, dal direttore della struttura, dal relatore della tesi, e dal presidente CDL in Infermieristica; insieme a questa domanda è stato allegata la “dichiarazione sostitutiva di certificazione” (*allegato 4*).

Per prendere parte allo studio è stato rilasciato ai pazienti un modulo informativo all’interno della quale è stato presentato il progetto di tesi, le modalità di raccolta, il trattamento e l’analisi dei dati. Il questionario ai pazienti è stato somministrato successivamente alla firma del consenso alla partecipazione allo studio e dopo aver fornito informazioni a riguardo. La partecipazione personale è stata del tutto volontaria e la compilazione del questionario anonima, (*allegato 5*)

3.2.5 Analisi dei dati

La raccolta e la registrazione dei dati stata realizzata utilizzando il programma informatico Microsoft Excel 2010, un foglio di calcolo in grado di permettere una buona rielaborazione dei dati.

3.3 Risultati

Alla fine del periodo di frequenza volontaria, il questionario è stato compilato in ogni sua parte complessivamente da un totale di 52 pazienti. Sono state rilevate mediamente 5 misurazioni INR per ogni paziente per un totale di 260 rilevazioni.

La prima domanda analizza il sesso della popolazione su cui si andrà ad indagare, come descritto nella Fig.1 si riscontra una propensione femminile alla risposta con un 20, al contrario la partecipazione maschile si mostra superiore equivalendo a 32 risposte.

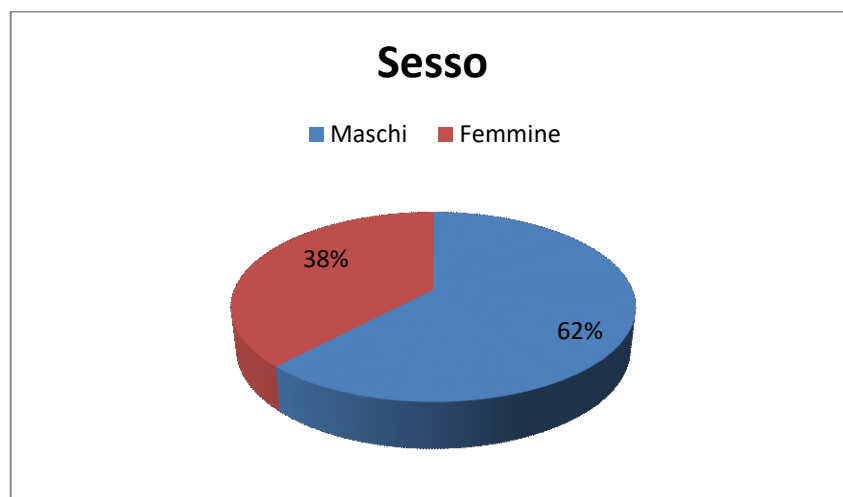


Figura 1

La seconda domanda analizza le fasce d'età di appartenenza della popolazione in esame, come si evince dal grafico. La fascia d'età prevalente risulta quella che va dai 81 ai 90 anni. Seguono quella che va dai 71 agli 80, quella dai 61 ai 70, quella dai 51 ai 60, e per finire quella che va dai 41 ai 50.

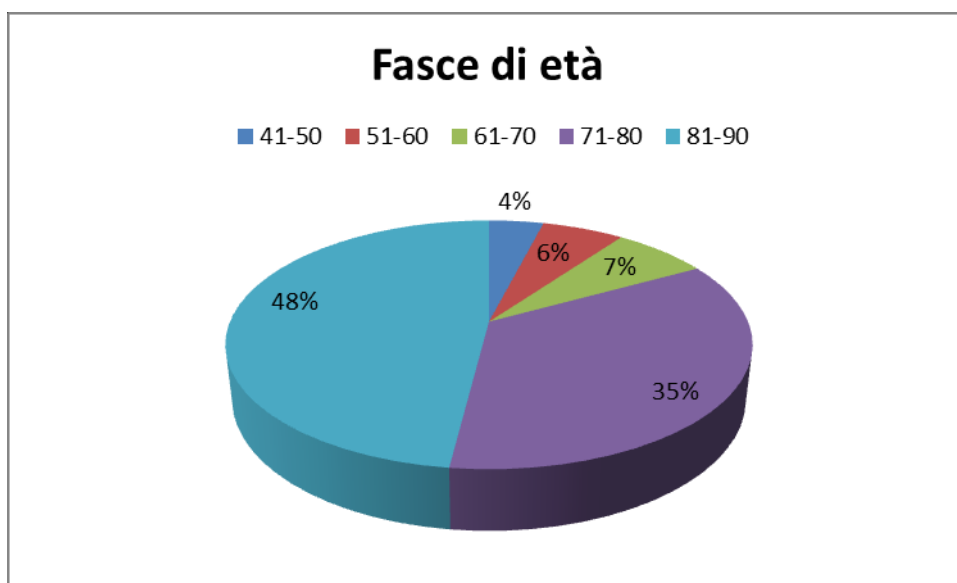


Figura 2

Nella domanda successiva è stato preso in esame il peso corporeo dei pazienti distintamente tra donne e uomini. Per quanto riguarda le donne, 1 persona (5%) risulta avere un peso compreso tra 41-50 Kg, 6 persone (30%) risultano avere un peso compreso tra 51-60 KG, 6 persone (30%) risultano avere un peso compreso tra 61-70 KG, 3 persone (15%) risultano avere un peso compreso tra 71-80 KG e 4 persone (20%) risultano avere un peso compreso tra 81-90KG. Per quanto gli uomini 1 persona (3%) risulta avere un peso compreso tra 51- 60 KG, 5 persone (16%) risultano avere un peso compreso tra 61-70 KG, 9 persone (28%) risultano avere un peso compreso tra 71-80 KG, 14 persone (44%) risultano avere un peso tra 81- 90 KG, 2 persone (6%) hanno un peso tra 91- 100 KG, e una persona (3%) risulta avere un peso compreso tra 101 – 110 KG.

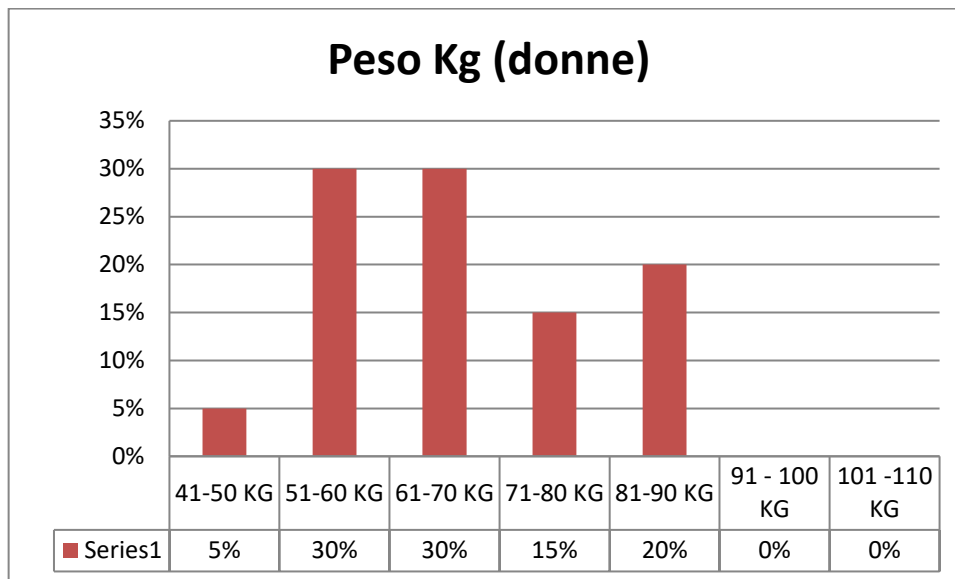


Figura 3

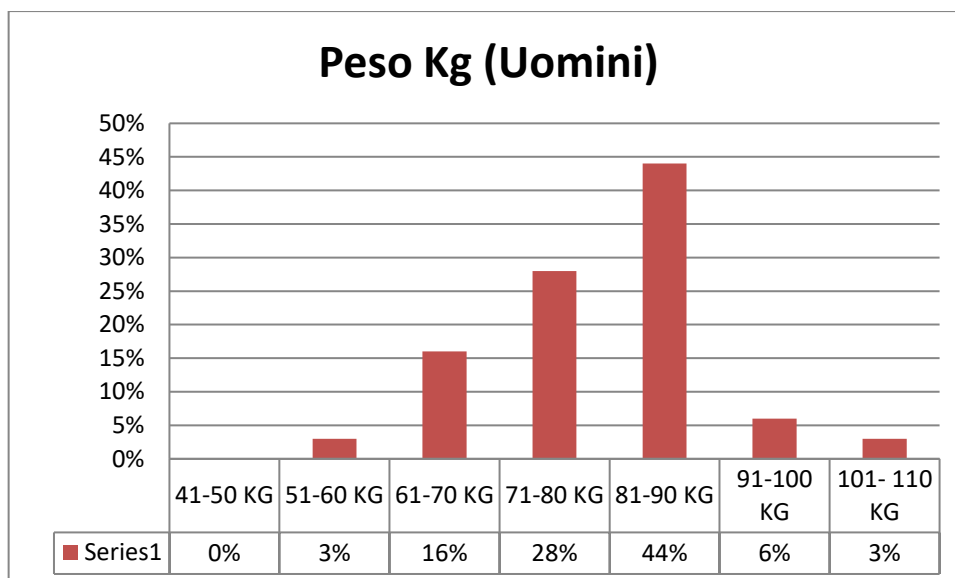


Figura 4

E' stato inoltre preso in esame nel quesito successivo l'altezza dei pazienti, distintamente tra uomini e donne. Per quanto riguarda la prima categoria 1 persona (3%) risulta avere un'altezza compresa tra 1.41 m – 1,50 m. 6 persone risultano (19%) risultano avere un'altezza compresa tra 1.51 m – 1,60 m , 8 persone (25%) hanno un'altezza compresa tra 1.61 m – 1.70 m , 13 persone (41%) hanno un'altezza compresa tra 1.71 – 1.80 m, 4 persone (12%), hanno un'altezza compresa tra 1.81 – 1.90 m. Per quanto riguarda le donne, 1 persona (5%) risulta avere altezza compresa tra 1.41 – 1,50 m , 8 persone (40%) hanno un'altezza compresa tra 1.51 – 1.60 m, 9 persone (45%) hanno un'altezza

compresa tra 1.61 m – 1.70m , infine 2 persone (10%) hanno un'altezza compresa tra 1.71 m – 1.80 m.

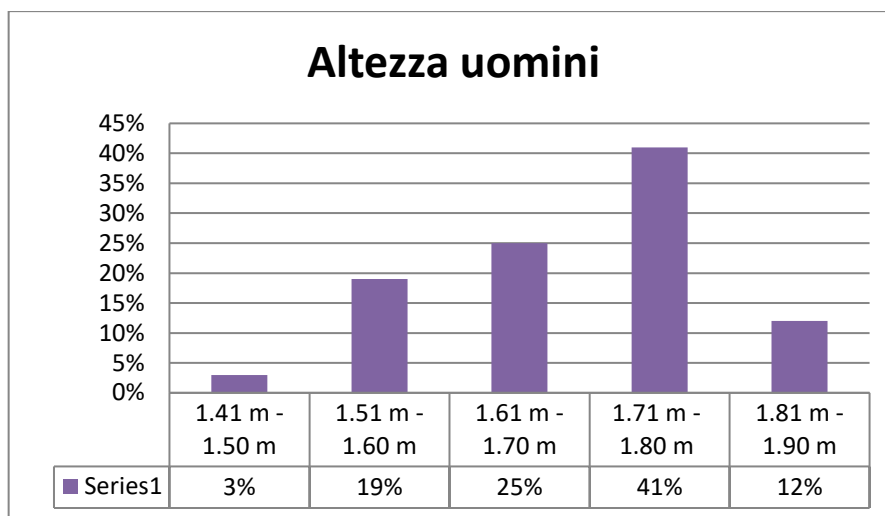


Figura 5

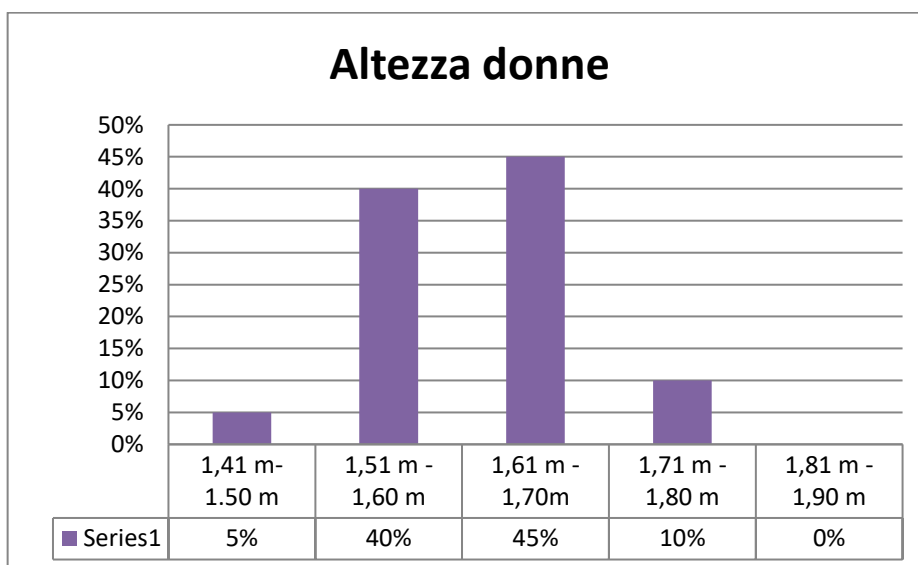


Figura 6

DATI RELATIVI ALL'AMBITO SOCIALE E LAVORATIVO

23 pazienti (ovvero il 44%) risultano essere in possesso della licenza elementare. 15 pazienti (il 29%) hanno la licenza media. 7 pazienti (il 13%) hanno il titolo di scuola secondaria superiore. 5 pazienti (il 10%) risultano essere il possesso del diploma di laurea. 2 pazienti (il 4%) hanno la laurea specialistica.

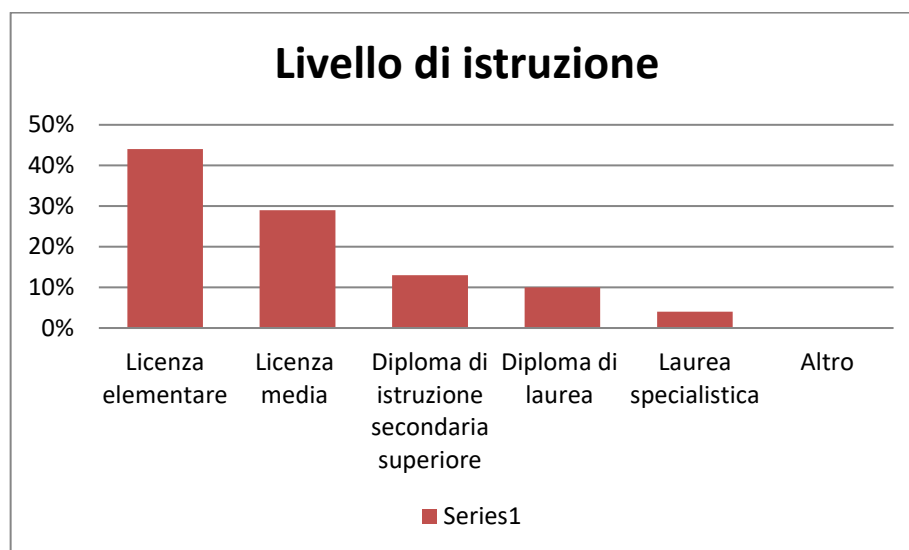


Figura 7: *item relativi al livello di istruzione*

3 persone risultano celibi/nubili (6%), 29 persone risultano sposate (il 56%), 2 persone risultano separate (il 4%), una persona risulta divorziata (2%), 17 persone risultano vedove (il 32%), e lo 0% delle persone prese in esame risultano conviventi.

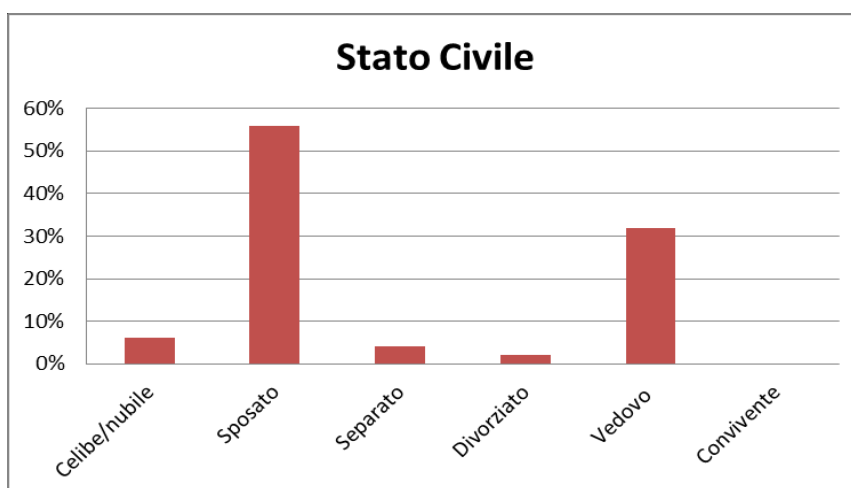


Figura 8: *item relativi allo stato civile*

15 pazienti hanno riferito di vivere soli (il 29%), mentre è stato riferito il contrario da 17 persone (il 71%).



Figura 9

36 persone (il 69% dei pazienti) ha riferito di essere accompagnato da qualcuno, le restanti 16 persone (il 31%), hanno invece dichiarato di recarsi in autonomia alle visite.



Figura 10

36 persone (69%) hanno dichiarato di gestire in totale autonomia l'assunzione del farmaco (la compressa) ; mentre 16 persone (il 31%) hanno dichiarato di essere assistiti nella gestione dell'assunzione del farmaco.

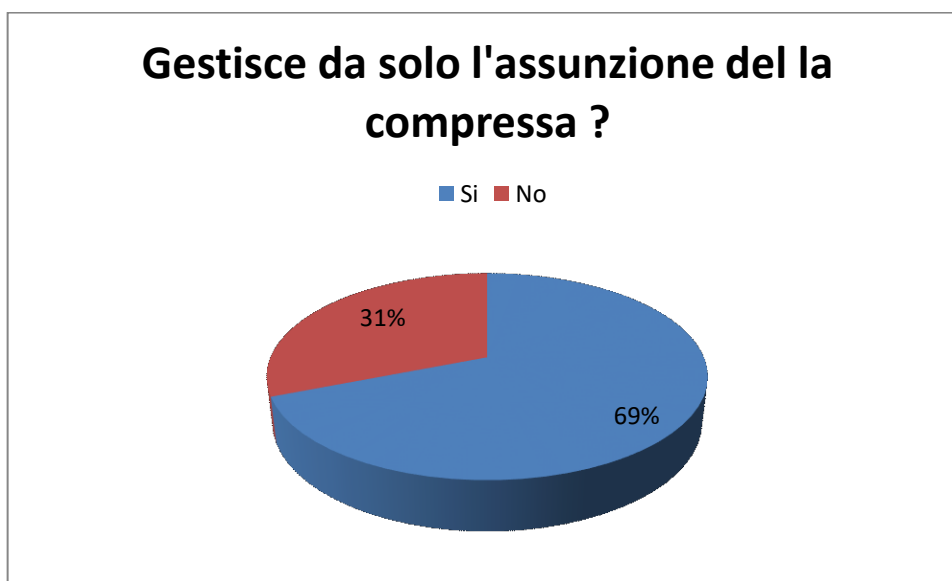


Figura 11

Ai 36 pazienti che hanno risposto sì al quesito precedente, è stato chiesto se si sentono abbastanza informati sulla terapia che stanno seguendo (controlli, effetti collaterali, alimentazione da seguire). 33 persone (il 92%) hanno dato risposta affermativa. 3 persone (8%) hanno risposto il contrario.

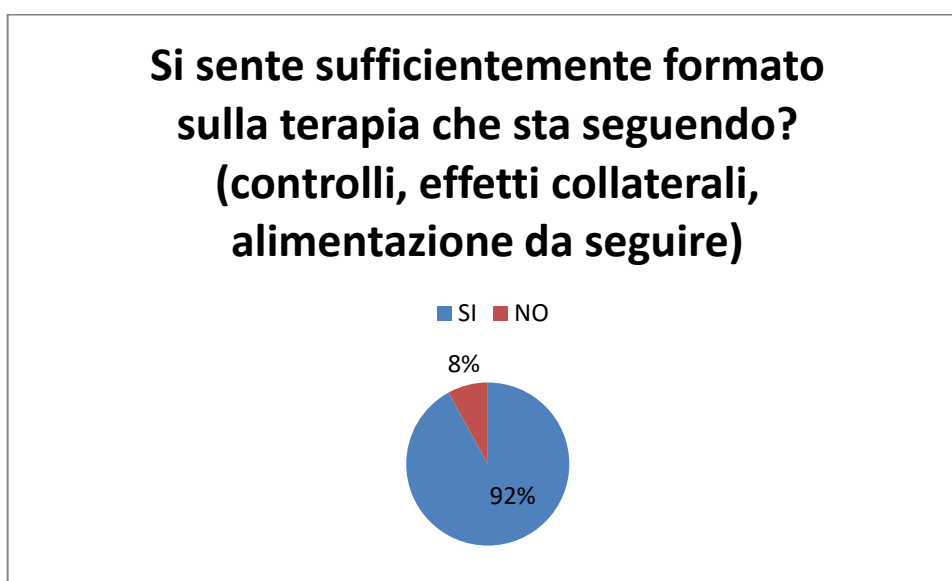


Figura 12

Per quanto riguarda i pazienti che hanno risposto no al quesito precedente, è stato chiesto loro da chi sono aiutati nella gestione della terapia. In base alle varie opzioni è emerso 3 persone (19%) sono assistite dal coniuge, 11 persone

(69%) sono assistite da un familiare, 2 persone (12%) sono assistite da un badante, e lo 0% risulta essere assistito da infermiera ADI o altro.

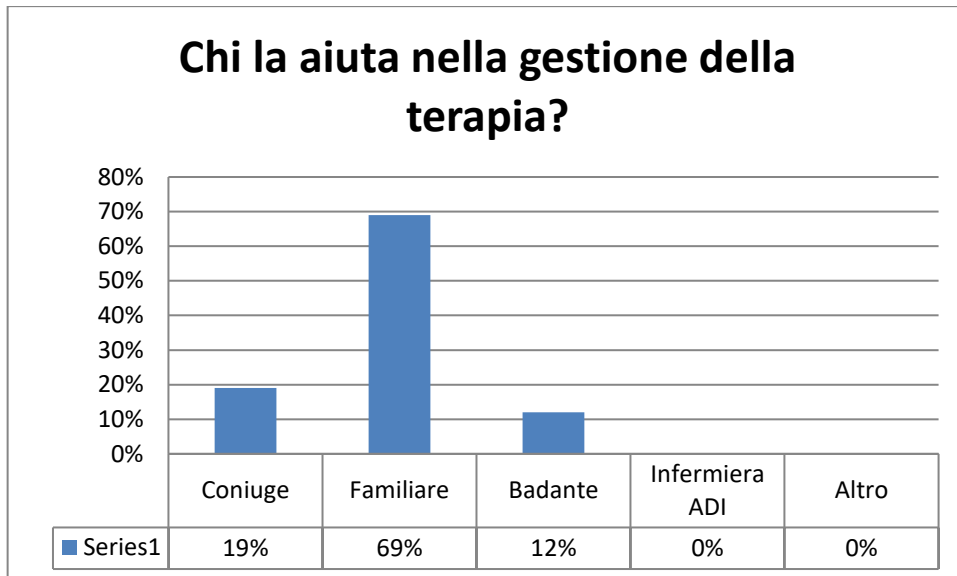


Figura 13

Nel quesito successivo è stato chiesto se la persona che gestisce la terapia è stata adeguatamente formata a riguardo. 15 persone (94%) hanno risposto si, una persona (6%) ha risposto no.



Figura 14

FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARI (MODIFICABILI)

Nella sezione successiva del questionario, sono stati indagati i fattori di rischio cardiovascolari (modificabili). In primis è stata valutata l'abitudine al fumo da parte dei pazienti, distintamente tra uomini e donne. E' emerso dai risultati che 19 donne (1%) sono non fumatrici ed 1 (5%) si. Per quanto riguarda gli uomini 29 (91%) si dichiarano non fumatori e 3 (9%) si dichiarano fumatori.

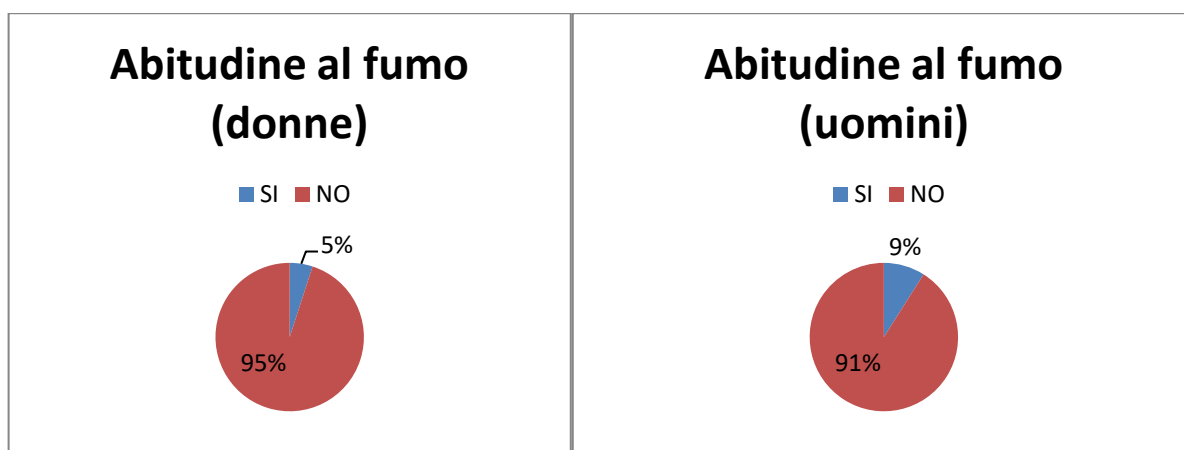


Figura 15

Dallo studio emerge che 15 persone (29%) hanno l'abitudine all'assunzione quotidiana di alcolici, 5 persone (10%) assumono alcool ogni 2/3 settimane, 11 persone (21%) assumono alcool raramente e 21 persone (40%) dichiarano di non assumere alcolici.

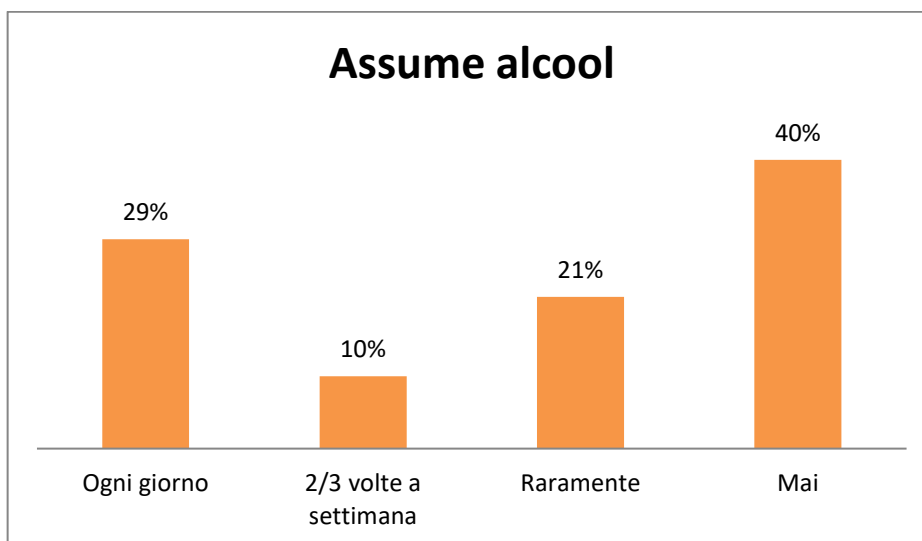


Figura 16

Alla domanda inerente l'attività fisica, 17 persone (33%) hanno risposto affermativamente, 35 persone (67%) hanno risposto negativamente. Per coloro che hanno risposto si è stato inoltre approfondita nella domanda successiva la frequenza delle attività. In base ai risultati è stato dedotto che 10 persone (59%) praticano attività fisica una volta a settimana, 3 persone (18%) due volte a settimana, 4 persone (23%) più di due volte a settimana.

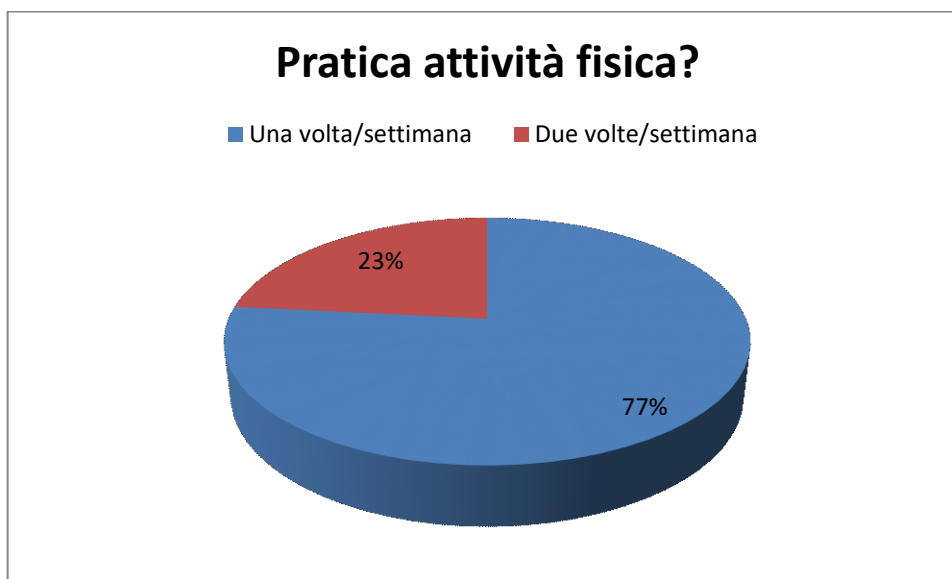


Figura 17

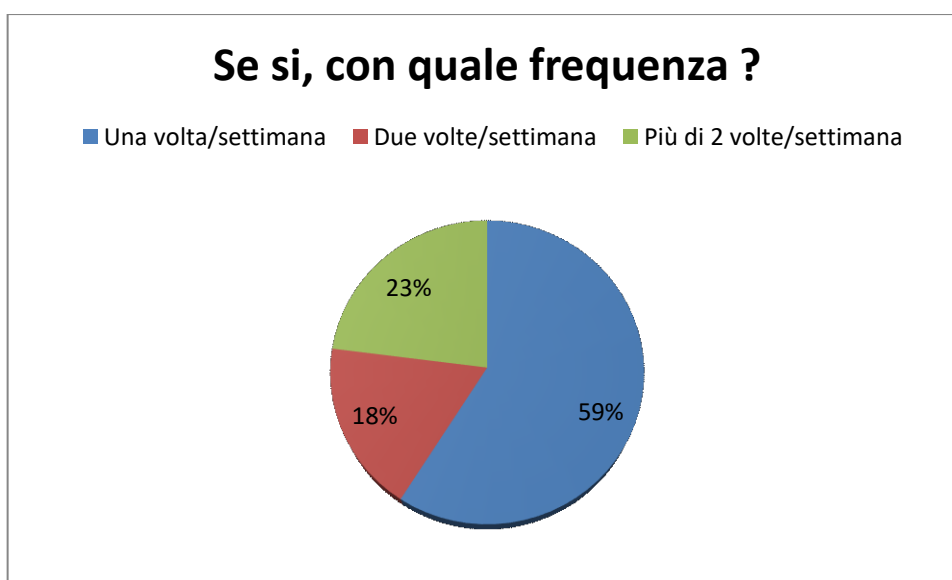


Figura 18

Informazioni inerenti la terapia farmacologica

In questa sezione vengono poste domande inerenti la terapia farmacologica. Nella domanda relativa la patologia di base hanno risposto: 30 (59%) fibrillazione atriale cronico/permanente, 9 (18%) fibrillazione atriale in attesa di cardioversione elettrica, 1 (2%) trombofilia, 2 (4%) trombosi venosa profonda arto inferiore, 1 (2%) protesi valvolare meccanica mitralica, 2 (4%) flutter atriale, 4 (5%) protesi valvolare biologica aortica, 1 (2%) protesi valvolare biologica mitralica e 2 (4%) embolia polmonare.

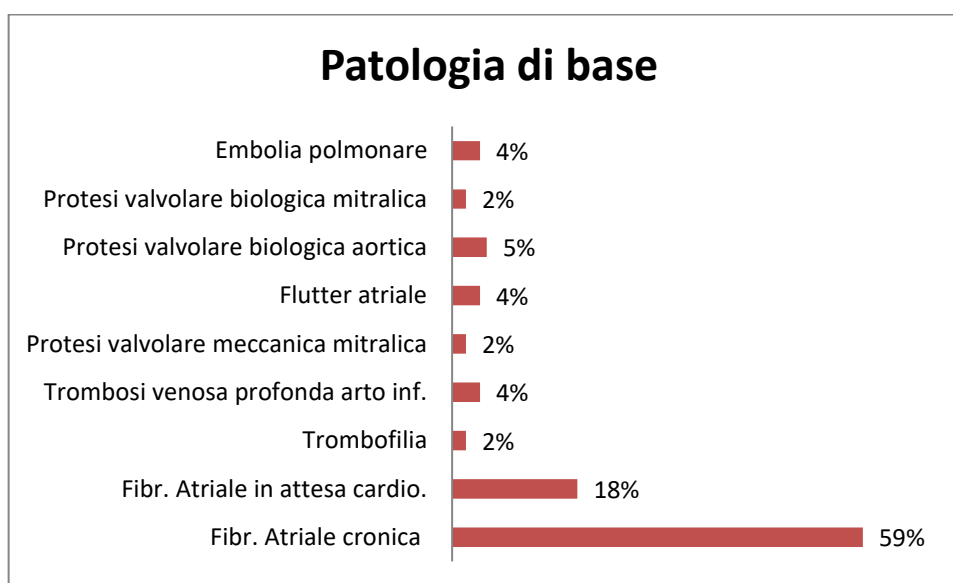


Figura 19: items relativi alle patologie di base

Nel quesito successivo il 100% dei pazienti ha dichiarato di assumere il Coumadin come anticoagulante. E' stato poi chiesto loro di specificare in quale momento della giornata assumono l'anticoagulante. Una persona (2%) ha dichiarato di assumere il farmaco di mattina, 3 persone (6%) la sera, 48 persone (92%) di pomeriggio, e 0 persone "quando mi ricordo".

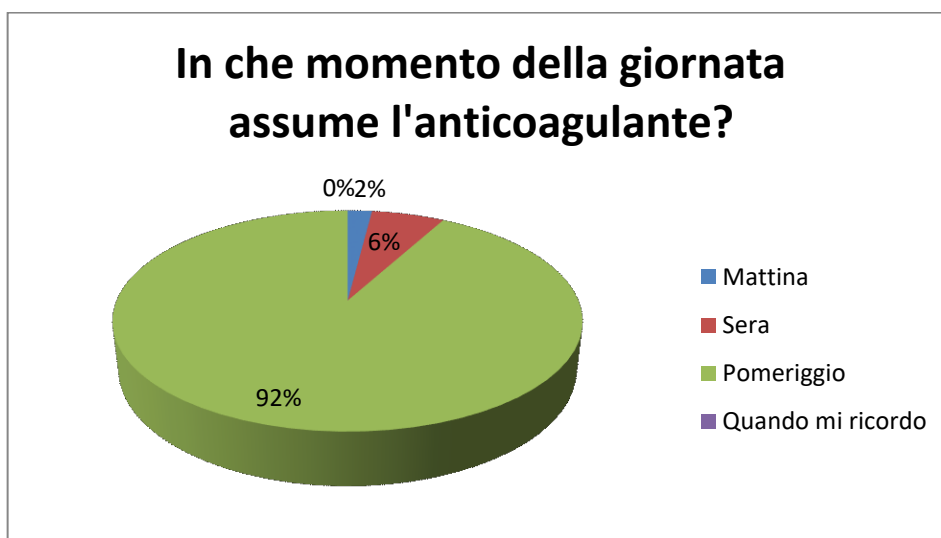


Figura 20

Gli spinaci sono mangiati abitualmente da 9 persone, i broccoli da 10 persone, la lattuga da 21 persone, i cavoli da 9 persone, gli asparagi da 13 persone, i fagiolini da 23 persone, i piselli da 13 persone, il the verde da 4 persone, nessuno di questi cibi da 18 persone.



Figura 21

19 persone (37%) hanno dichiarato di aver assunto farmaci da banco (senza prescrizione medica), mentre 33 persone (63%) hanno risposto no.

Ha assunto farmaci da banco, cioè senza prescrizione medica, come integratori o antidolorifici da quando assume la terapia?

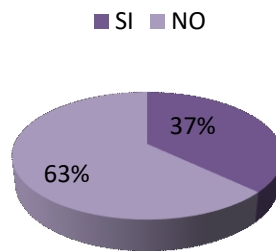


Figura 22

Per valutare le conoscenze dei pazienti è stato chiesto loro se eventi come vomito e diarrea possono alterare l'assorbimento del farmaco. 30 persone (il 58%) hanno risposto sì, mentre 22 persone (il 42%) hanno risposto no.

Eventi come vomito/diarrea possono alterare l'assorbimento del farmaco?

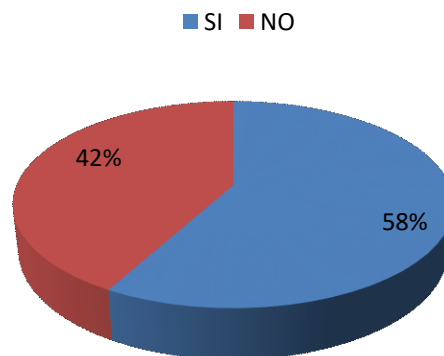


Figura 23

E' stato poi chiesto ai pazienti se uno o più dei seguenti episodi si sono manifestati recentemente nel corso della terapia. Per quanto riguarda episodi di emorragia 50 persone (96%) hanno risposto di no e 2 persone (4%) hanno risposto sì. Episodi di epistassi 42 persone (81%) hanno risposto no e 10 persone (19%) hanno risposto sì. Sanguinamenti massivi in caso di trauma 51 persone

(98%) hanno risposto di no e 1 persone (2%) hanno risposto si. Gengive che sanguinano 42 persone (81%) hanno risposto no e 10 si (19%). Facilità nella formazione di lividi 24 persone (46%) hanno risposto no e 28 (54%) hanno risposto si.

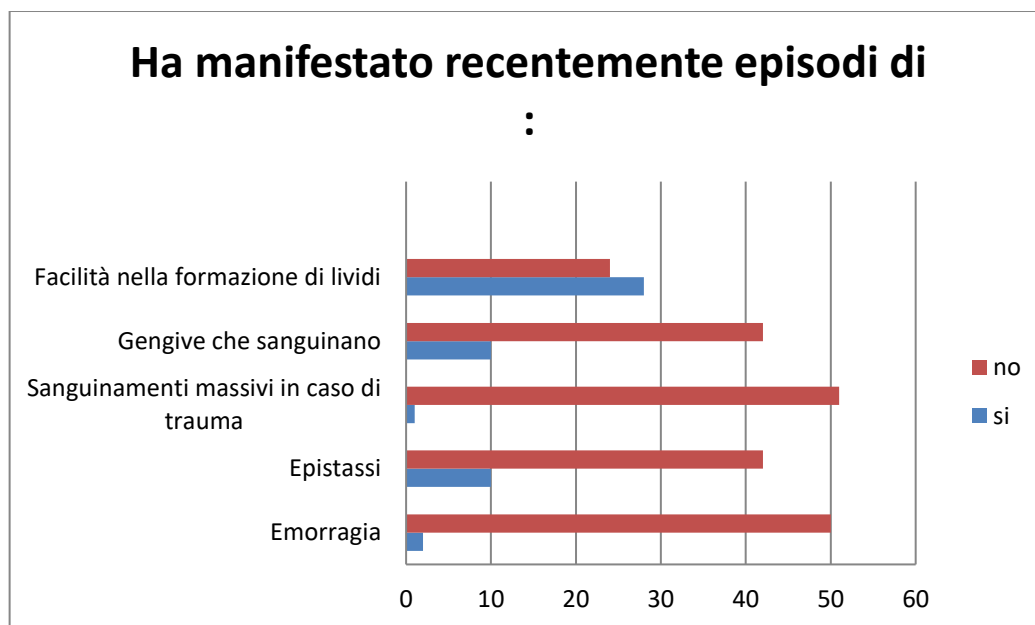


Figura 24

39 persone (75%) hanno risposto di non aver mai dimenticato l'assunzione del farmaco. 13 persone (25%) hanno risposto di si.

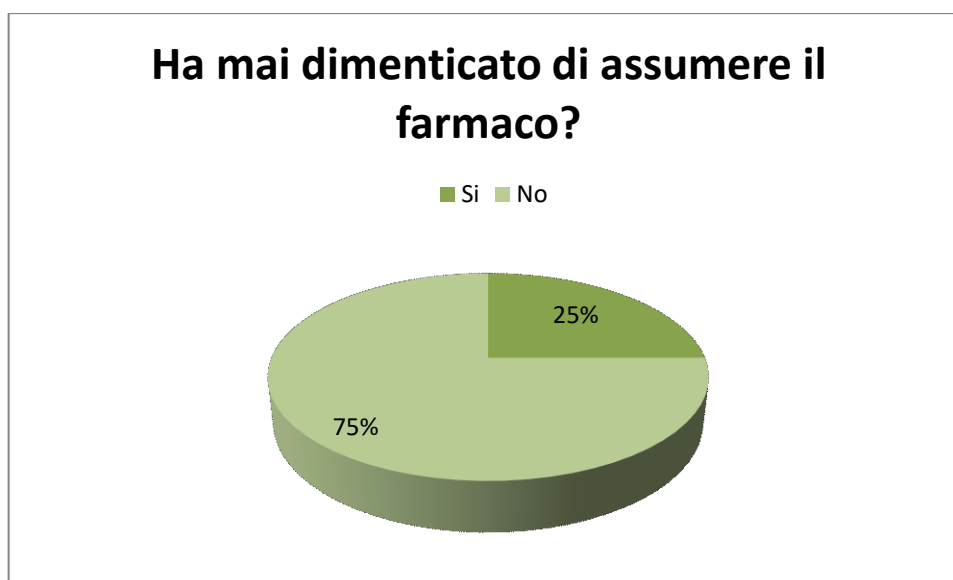


Figura 25

40 persone (77%) hanno dichiarato di saper intervenire in caso di dimenticanza nell'assunzione del farmaco, e 12 persone (23%) hanno dichiarato di no.

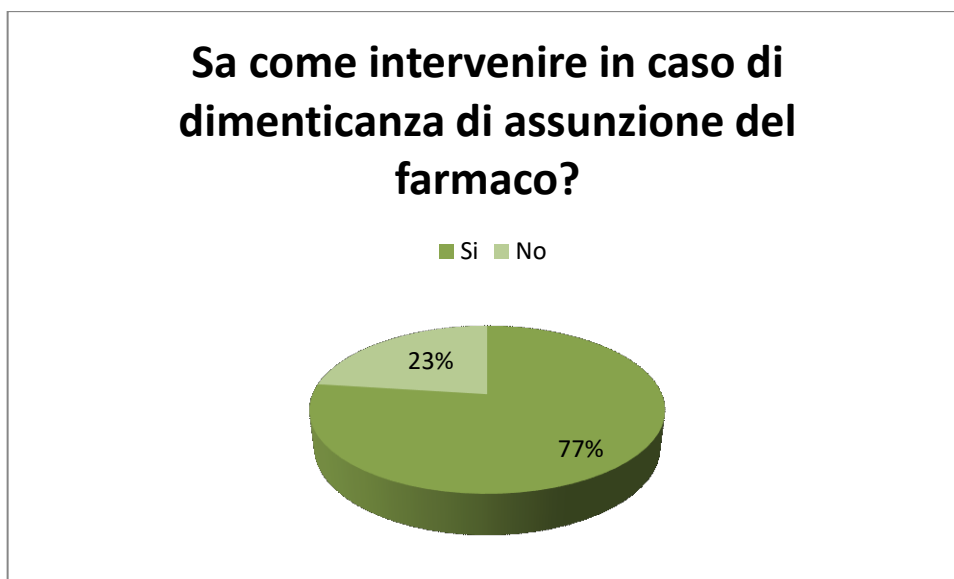


Figura 26

37 persone (71%) hanno risposto non aver mai sbagliato orario di assunzione del farmaco e 15 persone (29%) hanno risposto si.

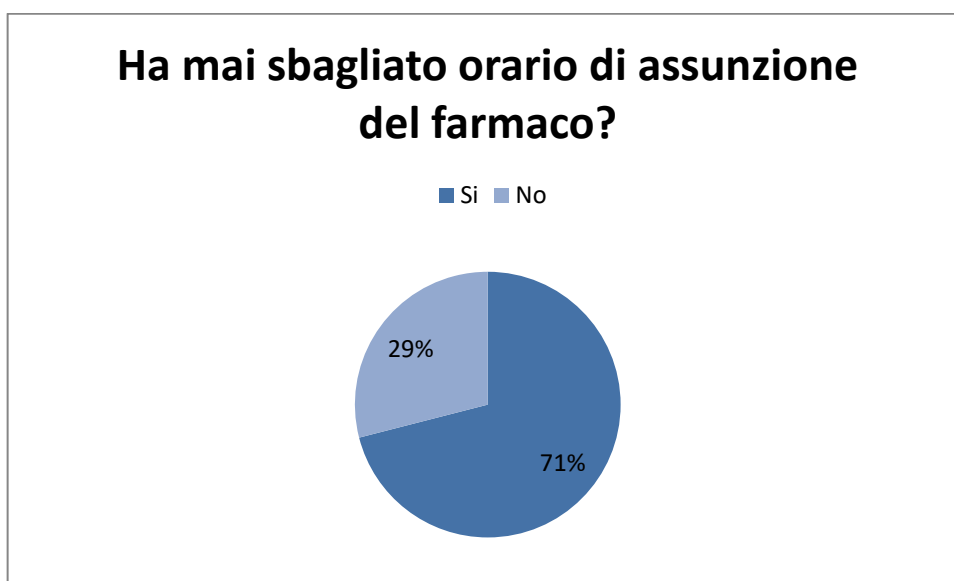


Figura 27

Successivamente è stato chiesto ai pazienti se hanno l'abitudine di avvisare riguardo l'assunzione della terapia il dentista o il medico in caso di intervento chirurgico o esami diagnostici. 50 persone (96%) hanno risposto di aver l'abitudine di avvisare riguardo l'assunzione della terapia il dentista o il medico in caso di intervento chirurgico e 2 persone (4%) hanno risposto no.

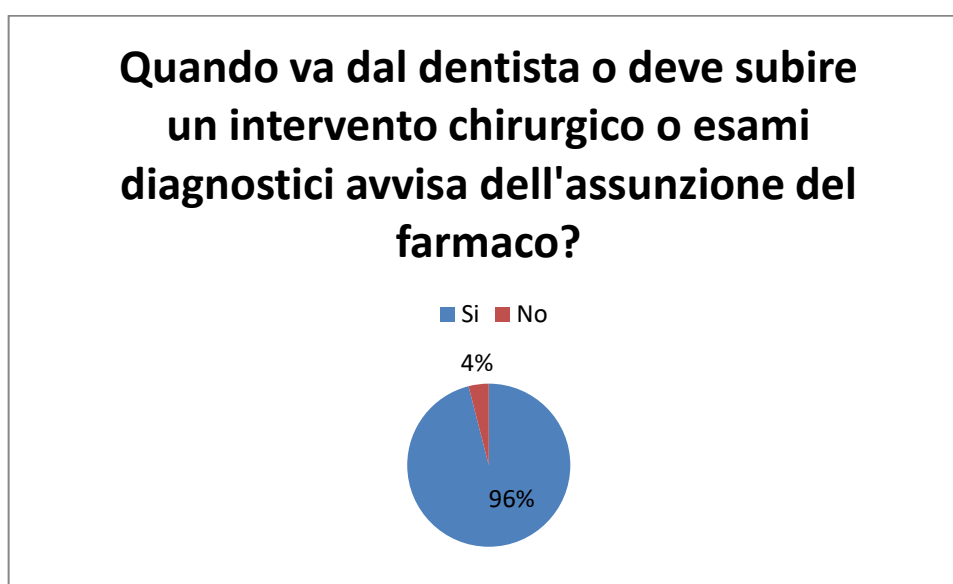


Figura 28

25 persone (48%) hanno risposto di avere difficoltà e di sentirsi infastidite nell'attenersi al piano terapeutico, poiché l'assunzione quotidiana di farmaci rappresenta un vero e proprio disagio per alcune persone. 27 persone (52%) hanno risposto no.

Si sente mai infastidito o sente di avere difficoltà nell'attenersi al piano terapeutico?

■ Si ■ No

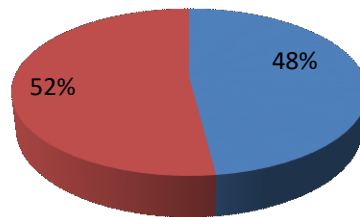


Figura 29

38 persone (73%) hanno risposto che non crea loro ansia sapere i potenziali effetti collaterali del farmaco e 14 persone (27%) hanno risposto si.

Le crea ansia sapere i potenziali effetti collaterali del farmaco?

■ Si ■ No

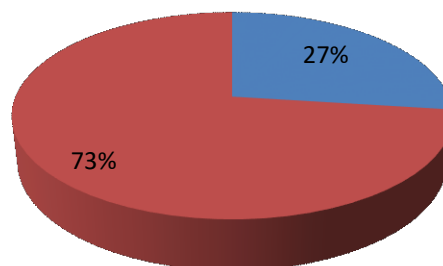


Figura 30

Infine, come ultima domanda, è stato chiesto ai pazienti se secondo la loro percezione l'anticoagulante che assumono è un farmaco sicuro. 44 persone (85%) hanno risposto sì e 8 persone (15%) hanno risposto no.

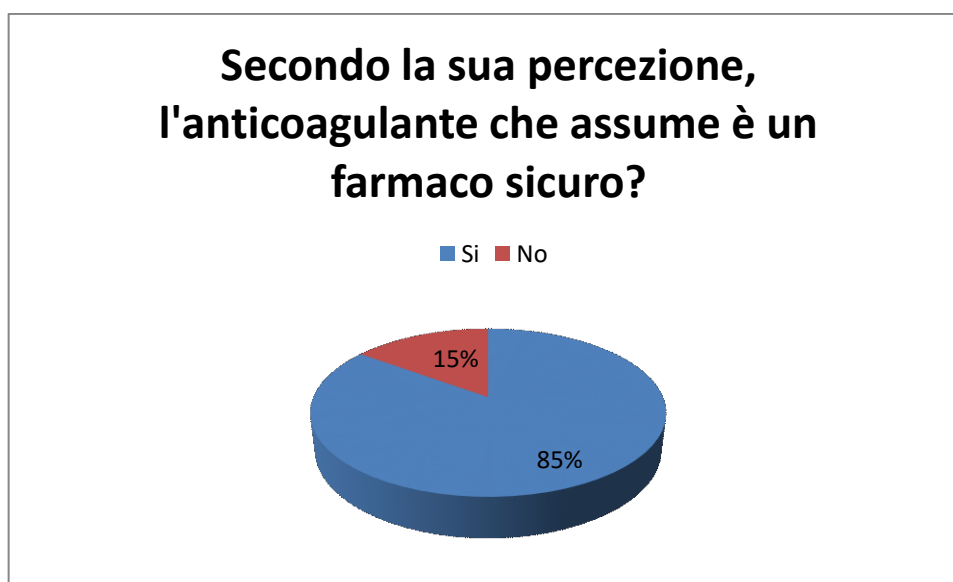


Figura 31

3.4 Discussione

Il campione preso in considerazione per lo studio è composto complessivamente da 52 soggetti. Sono state analizzate in totale 262 rilevazioni INR con una media di 5 rilevazioni per paziente. Dalla parte anagrafica si è riscontrata una propensione di partecipanti femminile pari al 38% e maschile del 62%. La media dell'età del campione preso in esame si appresta intorno ai 76 anni, la cui componente femminile presenta una media di 77 anni e quella maschile di 75 anni.

Per una visione generale inerente lo stile di vita dei pazienti sono stati presi in considerazione i parametri antropometrici rispettivamente degli uomini e delle donne. Nei primi la media del peso risulta di 80,5 kg e l'altezza media si appresta sui 171 cm, nelle donne invece la media del peso risulta essere di 68,1 kg e l'altezza 163 cm.

Del campione considerato 23 (44%) hanno una licenza elementare, 15 (29%) hanno una licenza media, 7 (13%) hanno un diploma di istruzione secondaria superiore, 5 (10%) hanno un diploma di laurea, 2 (4%) hanno una laurea specialistica. Si può dedurre quindi che il livello di scolarità prevalente è medio-basso. Rispetto lo stato civile 3 (6%) sono celibi/nubili, 29 (56%) sono sposati, 2 (4%) sono separati, 1 (2%) è divorziato, 17 (32%) sono vedovi e nessuno risulta convivente. Osservando le variabili socio assistenziali si evidenzia che la maggior parte degli assistiti è autonoma e rappresenta il 69% (36), mentre i soggetti che non gestiscono autonomamente la terapia sono 16 (il 31%); è interessante notare che secondo le stesse percentuali 36 (69%) si recano autonomamente alle visite, mentre 16 (31%) sono sempre accompagnati da qualcuno. Tra coloro che gestiscono in autonomia l'assunzione del farmaco 33 (92%) si sentono abbastanza informati sulla terapia mentre 3 (8%) non si sentono abbastanza informati. Per quanto riguarda queste ultime, andando ad

effettuare un'ulteriore indagine emerge che due risultano avere la licenza elementare come livello di istruzione ed una la licenza media.

Dei 16 che vengono assistiti nell'assunzione del farmaco 3 (19%) sono assistiti dal coniuge, 11 (69%) da un familiare, 2 (12%) da un badante; 15 (94%) sostengono che la persona che li assiste sia stata adeguatamente formata, mentre 1 (6%) sostiene il contrario. In questo caso sarebbe opportuno potenziare l'educazione terapeutica nei confronti del paziente e soprattutto nei confronti di chi è designato all'assistenza della persona.

Dei soggetti presi in campione per lo studio 15 (29%) assumono alcool quotidianamente, 5 (10%) ogni 2/3 settimane, 11 (21%) raramente, 21 (40%) mai. 48 (92%) non hanno l'abitudine al fumo e 4 (7%) sì. Per quanto riguarda l'indice di massa corporea 19 (37%) risultano normopeso, 21 (40%) risultano sovrappeso, 1 (2%) presenta obesità grave, 11 (21%) obesità lieve. E' interessante notare che 10 (19%) non presentano alcun fattore di rischio tra quelli elencati, 20 (38%) presentano almeno un fattore di rischio, 19 (37%) presentano almeno due fattori di rischio e 3 (6%) presentano almeno 3 fattori di rischio. (tabella 1)

Tabella 1

Numero fattori di rischio cardiovascolari modificabili		
Nessun fattore di rischio	10	19%

1 fattore di rischio	20	38%
2 fattori di rischio	19	37%
3 fattori di rischio	3	6%

Inoltre dall'analisi emerge che 17 (33%) praticano attività fisica; di questi 10 (59%) una volta a settimana, 3(18%) due volte a settimana e soltanto 4 (23%) più di due volte a settimana. 35 (67%) hanno dichiarato di non svolgere alcuna attività; per cui la maggior parte dei soggetti risultano avere uno stile di vita per lo più sedentario. I pazienti hanno riferito di praticare maggiormente attività come la camminata in quanto sono da evitare quegli sport che potrebbero esporre la persona a rischio di traumi e sanguinamenti.

Con le informazioni acquisite è stata studiata l'aderenza dei pazienti alla terapia farmacologica andando a valutare le loro conoscenze utilizzando le 262 rilevazioni di INR (in media 5 per paziente) come strumento di valutazione oggettiva. E' stata quindi studiata l'aderenza del campione alla terapia suddividendolo in base al tipo di patologia presentata.

Fibrillazione atriale (2,0 – 3,0) ; (2,5-3,5)

Per quanto riguarda i pazienti in trattamento per fibrillazione atriale occorre fare una distinzione tra coloro che presentano Fibrillazione atriale cronica/permanente il cui range è 2,0 – 3,0 i quali proseguiranno la terapia per

un periodo temporale indefinito. La seconda categoria è rappresentata da coloro che presentano Fibrillazione atriale in attesa di cardioversione elettrica il cui range ottimale è 2,5 – 3,5 i quali proseguiranno la terapia fino a 3-4 settimane prima della cardioversione elettrica e 3-6 mesi dopo aver ottenuto il ritmo sinusale. I controlli in questo caso sono settimanali. 30 (59%) appartengono alla prima categoria (*tabella 2*) , mentre in 9 (18%) appartengono alla seconda categoria. (*tabella 3*)

Tabella 2

Analisi delle rilevazioni INR dei pazienti con fibrillazione atriale cronica/permanente RANGE (2,0 – 3,0)						
						INR
[1,0 - 1,9]						6 (4%)
[2,0 - 2,9]						88 (62%)
[3,0 - 3,9]						44 (30%)
[4,0 - 4,9]						5 (3%)
[5,0 - 5,9]						1 (1%)
Media						2,8
Mediana						2,6
Min						1
Max						5,5

Tabella 3

Analisi delle rilevazioni INR dei pazienti con fibrillazione atriale in preparazione per cardioversione elettrica RANGE OTTIMALE (2,5 – 3,5)						
						INR
[0,5 - 1,4]						4 (8%)
[1,5 - 2,4]						14 (27%)
[2,5 - 3,4]						24

Max								3,4
-----	--	--	--	--	--	--	--	-----

In base alla media pari 2,5 delle 5 rilevazioni INR possiamo affermare che il paziente preso in esame risulta aderente nel periodo temporale preso in considerazione per lo studio.

Protesi valvolare mitralica meccanica (2,5 – 3,5)

Un paziente (2%) risulta in trattamento per protesi valvolare meccanica mitralica. *Tabella 5*

Tabella 5

PROTESI VALVOLARE MECCANICA MITRALICA RANGE: 2,5 – 3,5							
							INR
[0,5 - 1,4]							0
[1,5 - 2,4]							2 (40%)
[2,5 - 3,4]							3 (60%)
Media							2,5
Mediana							2,6
Min							2
Max							3

In base alla media pari a 2,5 delle 5 rilevazioni INR possiamo affermare che il paziente preso in esame è risultato aderente alla terapia durante il periodo di osservazione.

Trombosi venosa profonda degli arti inferiori (2,0 – 3,0)

Due pazienti (4%) risultano in trattamento per trombosi venosa profonda degli arti inferiori. *Tabella 6*

Tabella 6

TROMBOSI VENOSA PROFONDA ARTI INFERIORI						
RANGE (2,0-3,0)						
						INR
[1,0 - 1,9]						1 (9%)
[2,0 - 2,9]						7 (64%)
[3,0 - 3,9]						3 (27%)
Media						2,7
Mediana						2,7
Min						1,1
Max						3,4

In base alla media pari a 2,7 delle 11 rilevazioni INR i pazienti sono risultati aderenti alla terapia nel periodo temporale preso in considerazione per lo studio.

Flutter atriale (2,0 -3,0)

2 (4%) pazienti risultano in trattamento per Flutter Atriale. *Tabella 7*

Tabella 7

FLUTTER ATRIALE						
RANGE: 2,0 – 3,0						
						INR
[1,0 - 1,9]						0
[2,0 - 2,9]						5 (38%)
[3,0 - 3,9]						7 (54%)
[4,0 - 4,9]						0
[5,0 - 5,9]						1 (8%)
Media						3,2
Mediana						3,2
Min						2

Max						5,1
-----	--	--	--	--	--	-----

Con una media di 3,2 delle 13 rilevazioni INR il campione dei due pazienti è risultato parzialmente aderente alla terapia durante il periodo temporale preso in considerazione poiché la media degli INR risulta lievemente superiore al valore terapeutico.

Protesi valvolare biologica aortica (2,0 – 3,0)

4 soggetti (5%) risultano in trattamento per protesi valvolare aortica. *Tabella 8*

Tabella 8

PROTESI VALVOLARE AORTICA ;RANGE (2,0 – 3,0)						
						INR
[1,0 - 1,9]						2 (10%)
[2,0 - 2,9]						10 (53%)
[3,0 - 3,9]						3 (16%)
[4,0 - 4,9]						4 (21%)
[5,0 - 5,9]						0
Media						2,9
Mediana						2,7
Min						1,9
Max						4,3

Con una media di 2,9 delle 19 rilevazioni INR il campione preso in esame è risultato aderente alla terapia durante il periodo di osservazione.

Protesi valvolare biologica mitralica (2,0 – 3,0)

Un paziente (2%) risulta in trattamento per protesi valvolare biologica durante il periodo preso in esame per lo studio. *Tabella 9*

Tabella 9

PROTESI VALVOLARE BIOLOGICA MITRALICA RANGE (2,0 – 3,0)						
						INR
[1,0 - 1,9]						2 (33%)
[2,0 - 2,9]						3 (50%)
[3,0 - 3,9]						1 (17%)
[4,0 - 4,9]						0
[5,0 - 5,9]						0
Media						2,4
Mediana						2,3
Min						1,8
Max						3,6

Il paziente con una media di 2,4 delle 6 rilevazioni INR è risultato aderente al trattamento.

Embolia polmonare (2,0 – 3,0)

2 Pazienti (4%) risultano in trattamento per embolia polmonare. *Tabella 10*

Tabella 10

EMBOLIA POLMONARE RANGE (2,0 – 3,0)						
						INR
[1,0 - 1,9]						1 (11%)
[2,0 - 2,9]						7 (78%)
[3,0 - 3,9]						1 (11%)

[4,0 - 4,9]						0
[5,0 - 5,9]						0
Media						2,5
Mediana						2,7
Min						1,8
Max						3,3

La media delle 9 rilevazioni INR risulta 2,5 ; per cui il campione è risultato perfettamente aderente al trattamento durante il periodo temporale preso in considerazione per lo studio. In conclusione possiamo affermare che i pazienti suddivisi in base alle patologie sono risultati pienamente aderenti al trattamento per quanto riguarda: fibrillazione atriale cronico/permanente e fibrillazione atriale in attesa di cardioversione elettrica, trombofilia, trombosi venosa profonda degli arti inferiori, protesi valvolare meccanica, embolia polmonare, protesi valvolare biologica e protesi valvolare aortica. I pazienti con flutter atriale presentano una media degli INR leggermente al di sopra del range terapeutico.

Il 100% del campione (52) risulta in trattamento con Coumadin; per cui nessun soggetto all'interno del campione analizzato è in terapia con Sintrom (0%).

Considerando che 1 (2%) assume il farmaco di mattina, 3 (6%) di sera, 48 (92%) di pomeriggio e 0 “quando mi ricordo” ; si è valutata la relazione tra il valore dell' INR e il momento in cui il Coumadin è stato assunto. Le rilevazioni sono state valutate tenendo conto delle variazioni dei range INR a seconda della

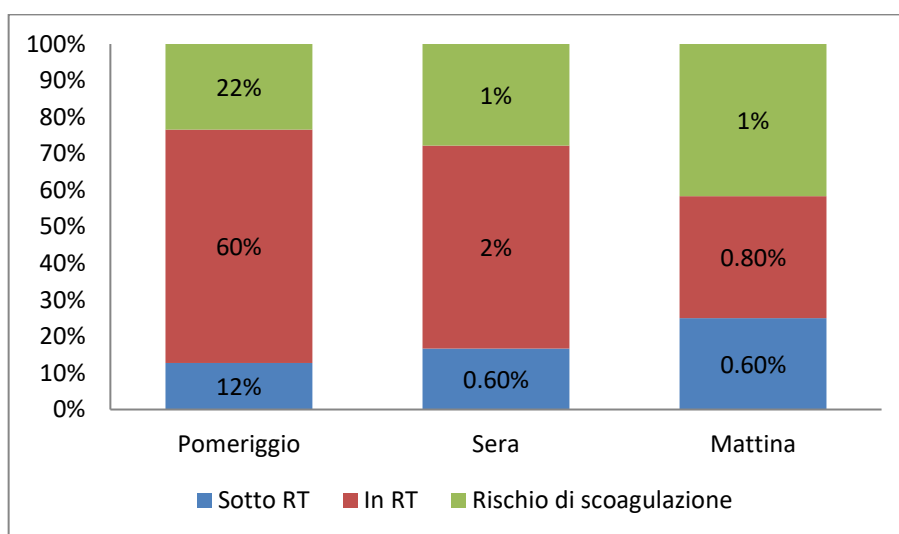
patologia di base. Considerando il totale di 262 rilevazioni è emerso dall'analisi che:

- *Fibrillazione atriale cronico/permanente*: per un totale di 144 rilevazioni 102 risultano nel range [2,0 – 3,0] di cui 97 hanno assunto l'anticoagulante nel pomeriggio, 3 la sera e 2 al mattino.
- *Fibrillazione atriale in preparazione per cardioversione elettrica*: per un totale di 50 rilevazioni 25 risultano nel range [2,5 – 3,5] di cui 22 hanno assunto l'anticoagulante nel pomeriggio, 3 hanno assunto l'anticoagulante la sera.
- *Protesi valvolare mitralica meccanica*: per un totale di 5 rilevazioni 3 risultano nel range [2,5 – 3,5] di cui tutti e 3 hanno assunto l'anticoagulante il pomeriggio.
- *Trombofilia*: per un totale di 5 rilevazioni 2 risultano nel range [2,0 – 3,0] di cui entrambi hanno assunto l'anticoagulante nel pomeriggio.
- *Trombosi venosa profonda arti inferiori*: per un totale di 11 rilevazioni 7 risultano nel range [2,0 – 3,0], tutte le assunzioni sono state effettuate nel pomeriggio.
- *Flutter atriale*: per un totale di 13 rilevazioni 6 risultano nel range [2,0 – 3,0], tutte le assunzioni sono state effettuate nel pomeriggio.
- *Protesi valvolare biologica aortica*: per un totale di 19 rilevazioni 10 risultano nel range [2,0 – 3,0], tutte le assunzioni sono state effettuate nel pomeriggio.
- *Protesi valvolare biologica mitralica*: per un totale di 6 rilevazioni 3 risultano nel range [2,0 – 3,0] e tutte sono state effettuate nel pomeriggio.

- *Embolia polmonare*: per un totale di 9 rilevazioni 7 risultano nel range [2,0 – 3,0] e tutte sono state effettuate nel pomeriggio.

Tutti i pazienti hanno affermato di assumere l'anticoagulante con regolarità; tuttavia sono presenti varie percentuali di soggetti che pur assumendo regolarmente il Coumadin si collocano in range sub terapeutici o con INR superiori al range terapeutico. Pertanto si può ipotizzare che nel campione considerato, la regolarità nel momento dell'assunzione della dose non abbia influito in maniera significativa. (grafico 11)

Grafico 11



Dall'analisi emerge che 18 (35%) soggetti non presentano l'abitudine all'assunzione di alcun alimento contenente vitamina K; mentre in 34 (65%) consumano abitualmente almeno uno di questi alimenti: spinaci, broccoli, lattuga, cavoli, asparagi, fagiolini, piselli, the verde. Durante il periodo di osservazione in 152 rilevazioni i pazienti dichiarano di assumere uno o nessun

alimento con vitamina K. E' stata valutata la relazione tra INR e l' assunzione di più alimenti contemporaneamente contenenti vitamina K. Tenendo in considerazione le variazioni dei range terapeutici relativi alle singole patologie, emerge che in 75 rilevazioni (29%) i soggetti che hanno assunto più alimenti contenenti vitamina K risultano nel range, in 17 rilevazioni (6%) risultano in range sub terapeutico e 18 rilevazioni (7%) risultano a rischio di scoagulazione. In conclusione da questo studio emerge che mantenendo l'alimentazione regolare nel tempo,

equilibrata nell'assunzione di vitamina K, non si hanno considerevoli modificazioni dell'INR. *Tabella 12*

Tabella 12

<i>Sotto RT</i>	<i>In RT</i>	<i>Rischio scoagulazione</i>
Assume più alimenti 17 (6%)	Assume più alimenti 75 (29%)	Assume più alimenti 18 (7%)
Uno o nessun alimento 19 (7%)	Uno o nessun alimento 81 (31%)	Uno o nessun alimento 52 (20%)

Dall'analisi emerge che il 37% del campione (19) presenta l'abitudine all'assunzione di farmaci da banco, cioè senza prescrizione medica, come

integratori o antidolorifici da quando assumono la terapia. Il contrario è stato affermato da 33 (63%).

Andando ad effettuare un'indagine più approfondita è emerso che nei pazienti con abitudine all'assunzione di farmaci da banco:

- *Fibrillazione atriale cronico/permanente*: per un totale di 144 rilevazioni; 44 risultano nel range terapeutico [2,0 – 3,0]
- *Fibrillazione atriale in preparazione per cardioversione elettrica*: per un totale di 50 rilevazioni; 1 risulta nel range terapeutico [2,5 – 3,5]
- *Protesi valvolare mitralica meccanica*: per un totale di 5 rilevazioni; 0 risultano presentare l'abitudine all'assunzione di farmaci da banco.
- *Trombofilia*: per un totale di 5 rilevazioni; 2 rilevazioni risultano nel range terapeutico [2,0 -3,0]
- *Trombosi venosa profonda arti inferiori*: per un totale di 11 rilevazioni; 0 risultano presentare l'abitudine all'assunzione di farmaci da banco
- *Flutter atriale*: per un totale di 13 rilevazioni; 0 risultano presentare l'abitudine all'assunzione di farmaci da banco.
- *Protesi valvolare biologica aortica*: per un totale di 19 rilevazioni; 5 risultano nel range terapeutico [2,0 – 3,]
- *Protesi valvolare mitralica biologica*: per un totale di 6 rilevazioni; 0 risultano presentare l'abitudine all'assunzione di farmaci da banco.

- *Embolia polmonare*: per un totale di 9 rilevazioni; 6 risultano nel range terapeutico [2,0 – 3,0] .

I risultati ottenuti possono essere riassunti come indicato nelle seguenti tabelle (13 e 14)

Tabella 13

<i>Relazione tra INR e abitudine all'assunzione di farmaci da banco</i>	
Sotto RT	8 (3%)
In RT	57 (22%)
Rischio scoagulazione	25 (9%)

Tabella 14

<i>Relazione tra INR e non abitudine all'assunzione di farmaci da banco senza prescrizione medica.</i>	
Sotto RT	25 (9%)
In RT	103 (40%)
Rischio scoagulazione	44 (17%)

I dati tengono conto delle variazioni INR relativi alle singole patologie.

Pur non disponendo di dati relativi ai farmaci acquistati dai pazienti senza prescrizione medica, è possibile affermare che molti farmaci se assunti senza le dovute accortezze possono aumentare o diminuire l'effetto degli anticoagulanti orali. Per quanto riguarda il campione analizzato l'assunzione di farmaci da banco non prescritti non sembra aver considerevolmente influenzato l'INR

poiché chi li assume si colloca comunque nella maggioranza delle rilevazioni nel range terapeutico.

Il 58% del campione (30 soggetti) è a conoscenza del fatto che eventi come vomito /diarrea potrebbero alterare l'assorbimento del farmaco modificando l'INR, mentre il 42% (22 soggetti) non ne sono a conoscenza. Anche in questo caso risulta determinante rafforzare l'educazione terapeutica medico-infermieristica per salvaguardare i pazienti da problematiche inerenti la terapia per scarse conoscenze.

Considerando gli eventi analizzati, alcuni tra questi potrebbero aver determinato un'alterazione nell'assorbimento del farmaco nel corso dello studio. 2 (4%) hanno manifestato episodi emorragici durante il periodo di osservazione, 1 (2%) sanguinamento massivo in seguito a trauma, 10 (19%) hanno manifestato epistassi, 10 (19%) hanno manifestato sanguinamenti gengivali, 28 (54%) hanno dichiarato facilità nella formazione di lividi. Quest'ultima risulta essere la problematica principale per la maggior parte dei soggetti in esame insieme ai sanguinamenti gengivali e epistassi. Tuttavia questi eventi se manifestati in lieve entità come riferito da tutti i pazienti in esame, non determinano in genere variazioni INR. Per quanto riguarda i fenomeni emorragici e i sanguinamenti massivi in seguito a trauma considerando l'esigua percentuale, non si è

pervenuto all'analisi comparata tra INR e l'evento poiché non è possibile fare un confronto tra essi.

39 (75%) soggetti hanno dichiarato di non aver mai dimenticato l'assunzione del farmaco; 13 (25%) hanno risposto sì. 12 (23%) hanno dichiarato di non saper intervenire in caso di dimenticanza di assunzione del farmaco mentre in 40 (77%), ovvero la maggioranza, saprebbero come intervenire. 37 (71%) hanno affermato che non è mai capitato loro di sbagliare orario di assunzione del farmaco, mentre 15 (29%) hanno risposto sì. La maggior parte dei soggetti risulta dunque costante e per lo più informata rispetto al trattamento.

50 (96%) sostengono di essere a conoscenza del fatto di dover avvisare dell'assunzione del farmaco quando si va dal dentista, o si deve subire un intervento chirurgico o esame diagnostico, mentre (4%) hanno risposto no.

Con questo studio si è tentato anche di analizzare un'eventuale influenza degli aspetti psicologici in relazione agli INR. 25 (48%) hanno affermato di sentirsi a disagio o comunque di avvertire delle difficoltà nell'attenersi al piano terapeutico, 27 (52%) hanno invece affermato il contrario.

A 38 (73%) non crea ansia sapere i potenziali effetti collaterali del farmaco (es emorragia ecc..), mentre a 14 (27%) sì. Da un'ulteriore approfondimento per quanto riguarda i pazienti che si dichiarano ansiosi sono emersi i seguenti dati:

- *Fibrillazione atriale cronica/permanente*: 34 rilevazioni su 144 risultano nel range [2,0 – 3,0] mentre 9 rilevazioni non risultano al di sopra o al di sotto dei livelli terapeutici.
- *Fibrillazione atriale in attesa di cardioversione elettrica*: per un totale di 50 rilevazioni; 2 risultano nel range [2,5 – 3,5] e 3 al di sopra o al di sotto dei livelli terapeutici.
- *Protesi valvolare mitralica meccanica*: con 5 rilevazioni complessive nessun soggetto si è dichiarato ansioso in merito ai potenziali effetti collaterali del trattamento.
- *Trombofilia*: per un totale di 5 rilevazioni 2 risultano nel range [2,0 – 3,0] e 3 al di sopra o a di sotto dei livelli terapeutici.
- *Trombosi venosa profonda degli arti inferiori*: con un totale di 11 rilevazioni, 4 risultano nel range [2,0 – 3,0] e 2 al di sopra o al di sotto del range terapeutico.
- *Flutter atriale*: per un totale di 13 rilevazioni, 4 risultano nel range terapeutico [2,0 – 3,0] e 3 no.
- *Protesi valvolare biologica aortica*: per un totale di 19 rilevazioni, 5 risultano nel range [2,0 – 3,0] mentre 4 risultano al di sotto o al di sopra dei livelli terapeutici.

- *Protesi valvolare biologica mitralica*: per un totale di 6 rilevazioni, 3 risultano nel range terapeutico [2,0 – 3,0], mentre 3 risultano al di sopra o al di sotto del range.
- *Embolia polmonare*: per un totale di 9 rilevazioni, 2 risultano del range terapeutico [2,0 – 3,0] e 3 risultano al di sopra o al di sotto del range.

(tabelle 15 e 16)

Tabella 15

<i>Relazione tra INR e soggetti ansiosi</i>	
Sotto RT	12 (5%)
In RT	56 (21%)
Rischio scoagulazione	18 (7%)

Tabella 16

<i>Relazione tra INR e soggetti NON ansiosi</i>	
Sotto RT	23 (9%)
In RT	107 (41%)
Rischio scoagulazione	46 (17%)

Essere ansiosi o meno relativamente ai potenziali effetti collaterali del farmaco non manifesta evidenti ricadute per quanto riguarda l'andamento degli INR.

Infine è stata analizzata la percezione della sicurezza in merito all'anticoagulante assunto. 44 (85%) lo ritengono un farmaco sicuro, e 8 (15%)

no. Da un' ulteriore analisi emerge che nei soggetti che percepiscono l'anticoagulante sicuro:

- *Fibrillazione atriale cronica*: per un totale di 144 rilevazioni, 69 sono nel range [2,0 – 3,0].
- *Fibrillazione atriale in preparazione per cardioversione elettrica*: per un totale di 50 rilevazioni, 23 si collocano nel range [2,5 – 3,5]
- *Protesi valvolare meccanica mitralica*: per un totale di 5 rilevazioni, 3 si collocano nel RT [2,5 – 3,5]
- *Trombofilia*: per un totale di 5 rilevazioni, 2 si collocano nel RT [2,0 -3,0]
- *Trombosi venosa dell'arto inferiore*: per un totale di 11 rilevazioni, 7 si collocano nel RT [2,0 – 3,0]
- *Flutter atriale*: per un totale di 13 rilevazioni, 6 si collocano nel RT (2,0 - 3,0]
- *Protesi valvolare biologica aortica*: per un totale di 19 rilevazioni, 10 si collocano nel RT [2,0 – 3,0]
- *Protesi valvolare mitralica biologica*: per un totale di 6 rilevazioni, 3 si collocano nel RT [2,0 – 3,0]
- *Embolia polmonare*: per un totale di 9 rilevazioni, 6 si collocano nel RT [2,0 – 3,0]

(tabelle 17 e 18)

Tabella 17

<i>Relazione tra INR e soggetti che percepiscono l'anticoagulante come sicuro</i>	
Sotto RT	33 (13%)
In RT	129 (49%)
Rischio scoagulazione	55 (21%)

Tabella 18

<i>Relazione tra INR e soggetti che percepiscono il farmaco NON sicuro</i>	
Sotto RT	2 (1%)
In RT	32 (12%)
Rischio scoagulazione	11 (4%)

La sicurezza percepita del farmaco non influenza negativamente il mantenimento dell'INR in quanto in entrambe le risposte le rilevazioni con percentuale maggiore si collocano nel RT.

3.5 Conclusioni

L'indagine osservazionale svolta ha lo scopo di valutare l'adesione alla terapia anticoagulante orale da parte di un campione di soggetti attualmente in trattamento con Coumadin. Il campione in studio, composto da 52 pazienti e 262 rilevazioni INR, è stato suddiviso in base alle patologie e i pazienti sono risultati pienamente aderenti al trattamento per quanto riguarda: fibrillazione atriale cronico/permanente, trombofilia, trombosi venosa profonda degli arti inferiori, embolia polmonare, protesi valvolare biologica mitralica e protesi valvolare biologica aortica con una media complessiva degli INR pari a 2,6 [2,0

– 3,0]; e nei pazienti con fibrillazione atriale in preparazione per cardioversione elettrica e protesi valvolare meccanica mitralica con una media di 2,6 [2,5 – 3,5]. I pazienti con flutter atriale presentano una media degli INR leggermente al di sopra del range terapeutico pari a 3,2 [2,0 -3,0]. Il 57% delle rilevazioni totali sono risultate nei range terapeutici; in conclusione ciò che si può notare dall'indagine svolta è la buona tendenza al mantenimento del range terapeutico da parte dei pazienti.

Analizzando vari aspetti emersi dallo studio quali: l'età media pari 76 anni, il 31% non gestisce autonomamente la terapia, il livello di istruzione medio-basso del campione preso in esame, e vista la propensione ad una non contenuta assunzione di alimenti con vitamina K e farmaci da banco (senza prescrizione medica) da parte di una buona percentuale di soggetti, sarebbe utile proporre un rafforzamento degli incontri educativi riguardanti lo stile di vita da assumere con tale patologia sottolineando l'importanza di utilizzare sempre un linguaggio chiaro e assicurandosi che le informazioni siano state recepite correttamente sia dal paziente che dai familiari/caregiver. L'incontro tra assistito e infermiere, nel momento in cui viene consegnata la prescrizione, diventa un ottimo punto di partenza per accertare le abitudini del singolo riguardo l'alimentazione e le sue abitudini (alcol, farmaci). Le conoscenze di base, la motivazione e l'autoefficacia del soggetto dovrebbero esser sempre rafforzate dai professionisti

della salute qualora se ne presenti l'occasione, poiché come fortemente consigliato dalla letteratura i pazienti se seguiti, sono maggiormente motivati a seguire le indicazioni dello stile di vita e dieta.

Conclusione

Dalla letteratura considerata e analizzata in questa ricerca si evince che i nuovi anticoagulanti orali, rispetto alla vecchia TAO, sono farmaci innovativi e rivoluzionari per determinati e importanti aspetti. I vantaggi per la persona assistita che derivano dalle caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche dei NAO sono numerosi: riducono sensibilmente il rischio di ictus e emorragie, facilitano l'aderenza alla terapia, incidono positivamente sulla qualità di vita, offrono una maggior libertà nelle attività di vita quotidiana grazie ad una riduzione dei limiti imposti nella gestione pratica della terapia, non comportano prelievi frequenti, comportano benefici sia dal punto di vista psicologico che dal punto di vista fisico, ad esempio per le persone con uno scarso patrimonio venoso. Tutte queste non sottovalutabili caratteristiche porterebbero a ritenere i NAO una vera e propria "rivoluzione terapeutica", ma la necessità di ulteriori chiarimenti rispetto a certi aspetti fondamentali della gestione terapeutica dei medesimi farmaci, non permette di dare ancora a questa definizione una valenza reale. I principali dubbi che ancor oggi rimangono sono quelli legati alla mancanza di un sistema di monitoraggio continuo per valutare l'efficacia del

trattamento e l'aderenza terapeutica, e alla mancanza di un antidoto specifico che permetta di ottenere un rapido reversal in situazioni d' emergenza, e i dubbi legati ad un maggior costo effettivo del farmaco rispetto ai "tradizionali" AVK. Dunque nonostante i numerosi vantaggi "teorici", bisogna però considerare che nella pratica il vantaggio "reale" in termini di efficacia e sicurezza dei nuovi farmaci è relativamente modesto, se confrontato con un'adeguata terapia con warfarin. Se con gli AVK il monitoraggio continuo e frequente, soprattutto nelle fasi iniziali, permette una maggiore occasione per l'educazione terapeutica del paziente e di comprensione del suo punto di vista circa il significato dell'anticoagulazione (in particolare nei pazienti asintomatici), con i nuovi anticoagulanti orali tale occasione viene meno e spetta al personale sanitario il compito di "crearla".

Il campione dello studio effettuato, rappresentato da soggetti attualmente in trattamento con Coumadin, è risultato aderente al trattamento con un buon mantenimento degli INR nei range terapeutici. Tuttavia dall'analisi dei risultati emerge l'utilità proporre degli incontri educativi riguardanti lo stile di vita da assumere con tale patologia. Fondamentale è accertare le abitudini del singolo riguardo l'alimentazione e le sue abitudini (alcol, farmaci) e il rafforzamento dell'educazione nel corso della terapia renderebbe i pazienti maggiormente motivati e consapevoli riguardo le indicazioni sullo stile di vita e la dieta.

FONTI BIBLIOGRAFICHE

1. S. Scardi, C. Mazzone. *Nuovi modelli operativi per la gestione della profilassi anticoagulante*. Monaldi Arch Chest Dis 2002;
2. Federica Censi, Giulia Donati, Giovanni Calcagnini, Eugenio Mattei, Alessio Gargaro, Gianluca Biancalana, Alessandro Capucci, Andrea Puglisi. *Fibrillazione atriale: tecnologie a supporto della strategia pill-in-the-pocket*. 201.
3. *LIBRO BIANCO SUL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE VALVOLARI CARDIACHE IN ITALIA*. Settembre 2017. Cuore Italia - Heart Valve Voice
4. Enrica Perugini, Aldo P. Maggioni, Alessandro Boccanelli, Giuseppe Di Pasquale U.O. di Cardiologia, Ospedale di Bentivoglio (BO), Centro Studi ANMCO, Firenze, Dipartimento di Cardiologia, Ospedale San Giovanni-Addolorata. *Epidemiologia delle sindromi coronariche acute in Italia.*, Roma, U.O. di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna. 2010 AIM Publishing Srl.
5. Giampiero Mazzaglia, Alessandro Filippi , Lorenzo G. Mantovani , Gianluca Furneri , Carlo Niccolai , Jacopo Cricelli , Achille P. Caputi , Ovidio Brignoli , Claudio Cricelli. *Epidemiologia, prevenzione e trattamento delle malattie cardiovascolari: evidenze dal database della medicina generale* Farmeconomia e percorsi terapeutici 2011;12

6. Roberto Facchinetti. *La terapia anticoagulante orale: stato dell'arte ed esperienze personali.* Ospedale Civile Maggiore, Azienda Ospedaliera di Verona, Centro 186 della Federazione dei Centri per la Diagnosi della Trombosi e la Sorveglianza delle Terapie Antitrombotiche (FCSA). *biochimica clinica*, 2008, vol. 32, n. 1

7. Pasqualina Calisi, Raffaele Griffo U.O. *I farmaci anticoagulanti orali e le problematiche correlate al loro impiego nella pratica clinica.* U.O.C. Cardiologia Riabilitativa Ospedale La Colletta, Arenzano (GE). *Monaldi Arch Chest Dis* 2003; 60: 4, 301-309.

8. Dott.ssa Cinzia Baldo, Dietista, ICP P.O. Buzzi Milano Prof. Sergio Coccheri Ordinario di Malattie Cardiovascolari, Università di Bologna Dott.ssa Laura Iorio, medico specialista in Scienza dell'Alimentazione. *Dieta per Terapia anticoagulante orale – Cumarinici.*

9. Vittorio Pengo, Domenico Prisco*, Sabino Iliceto. *Gestione attuale della terapia anticoagulante orale.* Clinica Cardiologica, Centro Trombosi, Università degli Studi, Padova, *Dipartimento di Area Critica Medico-Chirurgica, Università degli Studi, Firenze. © 2002 CEPI Srl, GESTIONE TAO

10. Giuseppe Papagni - *L'educazione terapeutica al paziente in TAO per aumentare l'efficacia del trattamento.* 21/07/2017

11. Nicola Ferri, Alberto Corsini. *Nuovi anticoagulanti orali: considerazioni di farmacologia clinica*. © 2015 Il Pensiero Scientifico Editore.

12. Roberta Rossini, Domenico Pecora, Marco Ferlini, Francesco Gentile, Luigi Moschini, Claudio Pedrinazzi, Pierfranco Ravizza, Michele Romano, Paolo Canova, Fabrizio Oliva. *Why NAO: Know How Perché e come scegliere i nuovi anticoagulanti orali nella pratica clinica cardiologica*. © 2015 Il Pensiero Scientifico Editore

13. Giulia Digiuni, Massimo Alberio, Davide Ausili, Stefania di Mauro; *I nuovi farmaci anticoagulanti orali: prospettive sulla qualità e sull'assistenza infermieristica*.

14. Francesco Pelliccia, Gaetano Tanzilli, Michele Schiariti, Nicola Viceconte, Cesare Greco, Carlo Gaudio, *I nuovi anticoagulanti orali nel mondo reale: il valore aggiunto dei dati dei registri e degli studi osservazionali. Focus su apixaban*. 2016 Il Pensiero Scientifico Editore

15. U. Armani, *Indicazioni alla terapia anticoagulante orale*, Litorama – Milano
Copyright: Roche S.p.A. Anno 11 - n. 31 - Luglio 2008

16. Giuseppe Di Pasquale, Cesare Proto, Letizia Rivali 1UO Cardiologia, Ospedale Maggiore, *Fibrillazione atriale e nuovi anticoagulanti: rivoluzione terapeutica?* G Ital Cardiol 2013;14

Allegato 1

Questionario gestione terapia TAO

Data - 1°INR:	Data - 4° INR:
Data - 2° INR:	Data - 5° INR:
Data - 3°INR	Data - 6° INR:

DATI PERSONALI E ANAGRAFICI

Genere del paziente: M () , F ()
Età :
Peso (Kg) :
Altezza (m) :

DATI RELATIVI ALL'AMBITO SOCIALE E LAVORATIVO:

Livello di istruzione: <ul style="list-style-type: none">- licenza elementare ()- licenza media ()- diploma di istruzione secondaria superiore ()- diploma di laurea ()- laurea specialistica ()- altro ()
Stato civile: <ul style="list-style-type: none">- celibe /nubile ()- sposato ()- separato ()- divorziato ()- vedovo ()- convivente ()
Vive solo? Si () , No ()
Alle visite è accompagnato da qualcuno? Si () , No ()
Gestisce da solo l'assunzione del farmaco anticoagulante? Si () , No ()
Se ha risposto sì Si sente sufficientemente formato sulla terapia che sta seguendo (controlli, effetti collaterali, alimentazione da seguire)? Si () , No ()

Se ha risposto no

Chi la aiuta nella gestione della terapia? coniuge (), familiare (), badante (), infermiera assistenza domiciliare (), altro ()

E' stato adeguatamente formato riguardo la terapia che sta assumendo?
Si (), No ()

FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARI (MODIFICABILI):

Abitudine al fumo: si (), no ()

Assume alcool:

- ogni giorno ()
- 2/3 volte alla settimana ()
- raramente ()
- mai ()

Pratica attività fisica? : si (), no ()

Se sì con quale frequenza:

- una volta a settimana ()
- due volte a settimana ()
- più di due volte a settimana ()

INFORMAZIONI INERENTI ALLA TERAPIA FARMACOLOGICA

Patologia di base:

- fibrillazione atriale ()
- IMA ()
- Protesi valvolare ()
- Altro ()

Specificare il tipo di anticoagulante assunto:

- Coumadin ()
- Sintrom ()

In che momento della giornata assume l'anticoagulante ?

- mattina ()
- sera ()
- pomeriggio ()
- quando mi ricordo ()

Ha l'abitudine all'assunzione di uno o più di questi cibi? (può selezionare più di una risposta)

- spinaci ()
- broccoli ()
- lattuga ()
- cavolo ()
- Asparagi ()
- fagiolini ()

<ul style="list-style-type: none"> - piselli freschi verdi () - the verde () - nessuno ()
Ha assunto farmaci da banco, cioè senza prescrizione medica, come integratori o antidolorifici da quando assume la terapia? : si () no ()
Eventi come vomito/diarrea possono alterare l'assorbimento del farmaco? : si (), no ()
Ha manifestato recentemente episodi quali : <ul style="list-style-type: none"> -emorragia si () no () - epistassi si () no () - sanguinamenti massivi in caso di traumi si () no () - gengive che sanguinano si () no () - facilità nella formazione di lividi si () no ()
Ha mai dimenticato di assumere il farmaco?: si () no ()
Sa come intervenire in caso di dimenticanza di assunzione del farmaco? : si (), no ()
Ha mai sbagliato l'orario di assunzione del farmaco? : si (), no ()
Quando va dal dentista o deve subire un intervento o esami diagnostici (es. colonscopia, gastroscopia ecc) avvisa dell'assunzione del farmaco? si (), no ()
L'assunzione quotidiana dei farmaci è un vero e proprio disagio per alcune persone. Si sente mai infastidito o sente di avere difficoltà nell'attenersi al piano terapeutico? : si (), no ()
Le crea ansia sapere i potenziali effetti collaterali del farmaco?: si (), no ()
Secondo la sua percezione , l'anticoagulante che assume è un farmaco sicuro? : si (), no ()

Allegato 2

Fermo, li 03/07/2019

ASUR MARCHE AREA VASTA 4 – FERMO

Al Direttore Medico Presidio Ospedaliero
Dott.ssa Anna Fiorenza Padovani

Al Dirigente Area Inf.ca/ Ostetrica - SPS
Dott. Renato Rocchi

Al Direttore della Medicina trasfusionale
Dott. Siracusa Giuseppina

Loro Sedi

Oggetto: richiesta autorizzazione ad effettuare uno studio osservazionale sulla gestione della terapia anticoagulante attraverso la compilazione di due questionari anonimo da distribuire ai pazienti afferenti all'Ambulatorio Terapia Tao

Io sottoscritta DAMIANI SERENA nata a S. SVEVICI MONTE il 18/07/1985, residente a TOLENTINO, Via UDA VALLAGGIORE, 27A studentessa del Corso di Laurea in Infermieristica presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Politecnica delle Marche, sede di Fermo, al fine di elaborare e discutere la tesi di laurea nella sessione di Novembre 2019

_____ Chiede alle S.S.L.L.

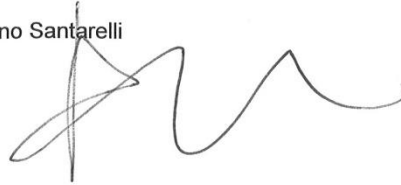
l'autorizzazione a somministrare un questionario anonimo agli assistiti che si incentrerà sulle seguenti tematiche: studio incentrato sulla gestione da parte del paziente della terapia anticoagulante orale. L'indagine conoscitiva ha lo scopo di valutare le conoscenze inerenti la terapia anticoagulante che il paziente sta assumendo e sperimentare l'efficacia dell'utilizzo di strumenti informativi cartacei nell'educazione del soggetto in terapia con anticoagulanti orali, con l'intento di fornire uno strumento che le persone possono consultare in eventuali momenti di criticità o dubbio.

Tutti i dati, trattati rispettando la normativa sulla privacy, verranno sottoposti all'indagine conoscitiva che verrà inserita nella mia tesi di Laurea.

Cordiali saluti.

Firma studentessa Serena Damiani
.....
(Serena Damiani)

Visto Diretto AFP Dott. Adoriano Santarelli



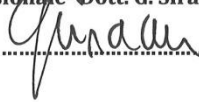
Si Autorizza

Il Direttore Medico Presidio Ospedaliero Dr.ssa A. F. Padovani



.....
Il Dirigente UOS Area Infermieristico-ostetrica - SPS Area Vasta n. 4 - Fermo
REGIONE MARCHE A.S.U.R. SERVIZIO PROFESSIONI SANITARIE
U.O.C. Area Infermieristica Ostetrica
Direttore Dr. Renato ROCCHI
Tel. 0734 625.2930 - Fax 0734 625.2806
e-mail: renato.rocchi@sanita.marche.it

Il Direttore U.O.C. Medicina Trasfusionale - Dott. G. Siracusa



Allegato 3



UNIVERSITÀ
POLITECNICA
DELLE MARCHE

Al Presidente

CdL INFERMIERISTICA

Università Politecnica delle Marche

Il/la sottoscritt DAMIANI SERENA nato/a a SAN SEVERINO MARCHE il 23/07/1995
iscritto nell'a.a. 2015/2016 al 3° anno del CdL in INFERMIERISTICA
della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Politecnica delle Marche, matricola 1073848

CHIEDE

di essere ammesso a frequentare, in qualità di studente volontario, nel periodo dal 20/07/2019 al 25/10/2019,
nell'ambito della attività di Orientamento Preparazione Tesi
previste dal Regolamento Didattico del Corso di Studio a cui è iscritto, la SOD/UCO di FERMO - MEDICINA TRASFUSIONALE
c/o Azienda ASUR/AV4

A tal fine, sotto la propria responsabilità, dichiara:

- di accettare incondizionatamente le disposizioni contenute nel precitato regolamento
- di prestare consenso al trattamento dei dati personali ai sensi dell'art. 23 D.Lgs. 196/2003
- di essere informato, ai sensi e per gli effetti di cui all'art. 13 del D.Lgs. 196/2003, che i dati personali raccolti saranno trattati, anche con strumenti informatici, esclusivamente nell'ambito del procedimento per il quale la presente dichiarazione viene resa.

Allega alla presente domanda autocertificazione ai sensi dell'art. 46 D.P.R. 28/12/2000 n. 445.

Chiede, altresì, che ogni comunicazione venga trasmessa ai recapiti inseriti nella procedura informatica.

FIRMA

Data 13/06/2019

Serena Damiani

VISTO PER PARERE FAVOREVOLE

Il sottoscritto Prof./Dott. SIRACUSA GIUSEPPINA
Direttore della S.O.D. di FERMO
Azienda ASUR/AV4
Data 17/06/19

Regione Marche A.S.U.R.
Area Vasta n.4 - Fermo
U.O.C. MEDICINA TRASFUSIONALE
DIRETTORE
Dott.ssa Giuseppina SIRACUSA
Tel. 0734.6252106
Email: giuseppina.siracusa@sanita.marche.it

VISTO PER PARERE FAVOREVOLE LIMITATAMENTE ALLA FREQUENZA PER PREPARAZIONE TESI

Il sottoscritto Prof./Dott. SAVINI EDOARDO
in qualità di Relatore.

Data 13.06.19

FIRMA

SAVINI EDOARDO

A seguito della verifica effettuata tra quanto dichiarato dallo studente in merito al l'assenza di sovrapposizione tra il periodo di frequenza "volontaria" e la programmazione delle attività didattiche dell'anno di corso cui il discente è iscritto nell'a.a..... si approva la richiesta presentata precisando che, nelle giornate/ore in cui, sulla base del calendario didattico del corso, sono programmate le lezioni teoriche, le attività elettive e/o le attività professionalizzanti la frequenza dovrà essere obbligatoriamente svolta in periodi liberi da impegni didattici.

Data 13.6.19

IL PRESIDENTE DEL CDL IN INFERMIERISTICA FIRMA

Gianni

Allegato 4

DICHIARAZIONE SOSTITUTIVA DI CERTIFICAZIONE

(Art. 46 D.P.R. 28/12/2000 n. 445)

Il/La sottoscritto/a DAMIANI SERENA
Nato/a a SAN SEVERINO MARCHE il 29/07/1995

consapevole delle conseguenze penali previste per le ipotesi di falsità in atti o di dichiarazioni mendaci (art. 78, 1° comma 1 – DPR 445/2000) e consapevole, inoltre, che la non veridicità del contenuto della dichiarazione comporta la decadenza dai benefici eventualmente conseguenti al provvedimento emanato sulla base della dichiarazione non veritiera (art. 75 DPR 445/2000), ai sensi e per gli effetti degli artt. 46 e 47 del DPR 445/2000 sotto la propria responsabilità

DICHIARA

- di essere iscritto al 3 anno di corso del CdL in INFERMIERISTICA
dell'Università Politecnica delle Marche – Facoltà di Medicina e Chirurgia
- di aver acquisito, alla data della presente dichiarazione, n. 134 CFU
(dato rilevabile dalla autodichiarazione iscrizione con esami ottenuta dal sistema Esse3 allegata alla presente dichiarazione)
- di aver frequentato nell'a.a. 2015-2016 l'attività di Formazione Generale alla Salute e Sicurezza sul lavoro (organizzata dall'Ateneo o da altro Ente in ottemperanza a quanto previsto dal combinato disposto del D.Lgs 81/08 e s.m.i. e dell'Accordo Stato-Regione dl 21/12/2011) (attestato allegato alla presente dichiarazione)
- di garantire che ogni informazione o notizia che venga a lui comunicata o che comunque apprenda nel corso della frequenza sarà mantenuta segreta, salvo che non sia o diventi di pubblico dominio per fatto a lui non imputabile.
- che il periodo di frequenza "volontaria" non si sovrappone alle attività didattiche programmate dell'anno di corso cui il sottoscritto è iscritto nell'a.a. 20.../20.... in quanto prevista in mesi/giorni/ore liberi da lezioni teoriche, attività elettive, attività professionalizzanti.
- Di impegnarsi a consegnare alla Segreteria di Presidenza, al termine della frequenza e comunque in occasione di nuova richiesta il "diario frequenza" sottoscritto dal Responsabile della struttura c/o cui è stata svolta l'attività formativa.

Luogo e data FERMO 13/06/2019

Il dichiarante

Serena Damiani

Informativa ai sensi dell'art. 13 del D.Lgs 196/2003: i dati personali raccolti saranno trattati, anche con strumenti informatici, esclusivamente nell'ambito del procedimento per il quale la presente dichiarazione viene resa.

Allegato 5



Università Politecnica delle Marche

Corso di Laurea in Infermieristica

Modulo informativo e di consenso

“La gestione della TAO (Terapia anticoagulante orale) nell’Area vasta 4: indagine conoscitiva”

Gentile signora/e

Chiediamo la sua disponibilità a partecipare ad un progetto di ricerca per la realizzazione di una tesi di laurea in Infermieristica, accettando di compilare i questionari qui di seguito al fine di valutare l’adesione del paziente in terapia con anticoagulante orale. La partecipazione personale è del tutto volontaria e la compilazione del questionario è anonima.

BACKGROUND: Questo studio è incentrato sulla gestione da parte del paziente della terapia anticoagulante orale. I farmaci anticoagulanti orali attualmente disponibili in Italia, sono il COUMADIN (warfarin) e il SINTROM (acenocumarolo). Gli anticoagulanti riducono la normale capacità del sangue di coagulare e non possono essere somministrati a dosi fisse come invece avviene per altri farmaci. La TAO viene prescritta in presenza di protesi valvolari meccaniche, fibrillazione atriale e pregressi episodi tromboembolici. Ogni paziente richiede una dose diversa di farmaco per raggiungere il livello di anticoagulazione adeguato.

OBIETTIVO: l’indagine conoscitiva a cui le proponiamo di prendere parte è mirata ai pazienti afferenti presso l’ambulatorio terapia TAO (UOC medicina trasfusionale, ASUR

Fermo) ed ha lo scopo di valutare le sue conoscenze attuali inerenti alla terapia che sta assumendo.

METODI E STRUMENTI: Dovrà compilare il “questionario gestione terapia TAO”, composto da 31 items, che andranno a valutare le sue conoscenze inerenti la terapia. I dati che lei fornirà saranno riservati. Tutti gli strumenti/questionari saranno contrassegnati con un codice e il suo nome sarà conosciuto soltanto dai ricercatori. Il suo nome non sarà utilizzato in nessun report o pubblicazione di questo studio. Le verrà inoltre rilasciata una guida per la terapia anticoagulante orale mirata al paziente e ai familiari.

Grazie per la gentile collaborazione

Informativa ex art. 13 D.lgs. 196/2003

Gentile Signore/a,

Desideriamo informarLa che il D.lgs. n. 196 del 30 giugno 2003 ("Codice in materia di protezione dei dati personali") prevede la tutela delle persone e di altri soggetti rispetto al trattamento dei dati personali.

Secondo la normativa indicata, tale trattamento sarà improntato ai principi di correttezza, liceità e trasparenza e di tutela della Sua riservatezza e dei Suoi diritti. Ai sensi dell'articolo 13 del D.lgs. n.196/2003, pertanto, Le forniamo le seguenti informazioni:

1. I dati da Lei forniti verranno trattati per le seguenti finalità: tesi sperimentale
2. Il trattamento sarà effettuato con le seguenti modalità: questionario e materiale informativo
3. Il conferimento dei dati è facoltativo e l'eventuale rifiuto di fornire tali dati non ha alcuna conseguenza
4. I dati raccolti saranno oggetto di studio della tesi e saranno diffusi in modalità anonima nel rispetto della privacy del partecipante
5. Il trattamento che sarà effettuato su tali dati sensibili, nei limiti indicati dall'Autorizzazione generale del Garante n. ../200 , ha le seguenti finalità: valutare le sue conoscenze inerenti l'anticoagulante che sta assumendo.

La informiamo che il conferimento di questi dati è facoltativo e l'eventuale rifiuto a fornirli non ha alcuna conseguenza.

Il titolare del trattamento è: (studente)

Il responsabile del trattamento è (studente), (relatore)

Firma dell'assistito.....

