



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**PROFILASSI DEL
TROMBOEMBOLISMO
DA FIBRILLAZIONE ATRIALE
NEL GRANDE ANZIANO**

Relatore: Chiar.ma Prof.ssa
EMMA ESPINOSA

Tesi di Laurea di:
ANDREA COPPOLA

A.A. 2023/2024

Indice

Abstract	2
Introduzione	3
Capitolo 1 - La fibrillazione atriale	4
Definizione e fisiopatologia della fibrillazione atriale	4
Epidemiologia della fibrillazione atriale	7
Diagnosi e screening della fibrillazione atriale	10
Trattamenti per la fibrillazione atriale	12
Capitolo 2 - La fragilità del paziente anziano in medicina	16
2.1 Concetto di fragilità nel paziente anziano	16
2.2 Parametri di valutazione della fragilità.....	18
2.3 Impatto della polifarmacoterapia nei pazienti grandi anziani	19
2.4 Approccio multidisciplinare nella cura del paziente anziano	22
Capitolo 3 - Gestione terapeutica e profilattica del rischio tromboembolico	23
3.1 Valutazione del rischio tromboembolico nei pazienti con fibrillazione atriale	23
3.2 Anticoagulanti orali diretti (DOACs) e benefici clinici nei pazienti anziani	25
3.3 Profilassi tromboembolica del paziente anziano con fibrillazione atriale..	27
3.4 Profilassi tromboembolica con i DOACs nel paziente anziano con fibrillazione atriale e altre patologie concomitanti	30
3.5 Gestione degli episodi di sanguinamento nei pazienti in terapia con i DOACs.....	34
3.6 Prospettive future: gli inibitori del fattore XIa della coagulazione	36
Capitolo 4 - Conclusioni	39
Bibliografia e sitografia	41

Abstract

Atrial fibrillation (AF) stands as the most prevalent cardiac arrhythmia, with its occurrence markedly increasing with advancing age. Epidemiological data reveal that while the general population shows a prevalence of AF around 1-2%, this situation escalates to 10% among individuals aged 80 years and older. The exponential rise in AF prevalence with age is particularly concerning given the global trend of population aging. Projections indicate that by 2050, the number of people aged 65 and above will double, reaching approximately 1.5 billion worldwide. This demographic shift implies a substantial increase in AF incidence and, consequently, a higher risk of associated cardioembolic events. AF is linked to a significantly elevated risk of ischemic stroke, with affected individuals experiencing a four- to five-fold increase in stroke risk compared to those without AF. Strokes resulting from AF tend to be more severe, leading to greater disability and higher mortality rates. The primary mechanism driving this increased stroke risk is the formation of atrial thrombi, which can embolize and occlude cerebral arteries. Hence, optimal management of AF necessitates effective thromboembolism prevention strategies, which are particularly crucial in the elderly population who are more susceptible to these events. Managing thromboembolism prophylaxis in elderly patients with AF is a complex clinical challenge. These patients often present with multiple comorbidities, frailty, and are frequently subject to polypharmacy, all of which complicate therapeutic management and elevate the risk of major bleeding events. In recent years, the advent of direct oral anticoagulants (DOACs) has revolutionized AF treatment, offering a more favorable safety profile and simpler management compared to traditional vitamin K antagonists (VKAs). However, the appropriate use of DOACs requires careful clinical assessment, considering factors such as renal function, frailty, and fall risk. This thesis explores various aspects of AF management in the elderly, with a particular focus on the use of DOACs. The first chapter discusses the general characteristics and pathophysiology of AF. The second chapter delves into the concept of frailty and the impact of polypharmacy in elderly patients. The final chapter examines in detail the strategies for thromboembolism prophylaxis in elderly patients with AF, highlighting the advantages and challenges associated with DOAC use. The goal is to provide a comprehensive guide to optimize AF management in the elderly, thereby improving their quality of life and reducing the risk of thromboembolic events.

Introduzione

La fibrillazione atriale rappresenta l'anomalia del ritmo cardiaco più comune nella popolazione generale ed espone il paziente interessato ad un aumento significativo del rischio di ictus e di conseguente mortalità, nonché di un aumento del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco. È importante segnalare che l'ictus a derivazione embolica è gravato da una maggiore mortalità e disabilità rispetto all'ictus di natura non embolica e, per tale ragione, dovrebbe essere posta una maggiore attenzione all'aspetto profilattico dell'ictus quando si gestisce il paziente con fibrillazione atriale. I pazienti anziani e grandi anziani dovrebbero inoltre essere monitorati con grande attenzione in quanto l'età anagrafica costituisce il primo fattore di rischio non modificabile per l'insorgenza degli episodi di fibrillazione atriale. Il rischio di *stroke* derivante dalla fibrillazione atriale dipende dall'eventuale presenza di svariati fattori di rischio dell'ictus, i quali possono essere utilizzati per generare dei punteggi di stratificazione del rischio, i quali intervengono per irrobustire il processo decisionale clinico e giustificare l'utilizzo di terapie profilattiche dell'ictus. Una grande sfida clinica è rappresentata dal fatto che i pazienti anziani e grandi anziani presentano spesso delle comorbidità e anche queste contribuiscono, con un carico differente, ad aumentare il rischio di ictus e di tromboembolia, nonché di effetti avversi legati alla polifarmacoterapia (Chao et al, 2024). I pazienti affetti da fibrillazione atriale presentano generalmente anche una maggiore fragilità e tale fragilità è associata a un rischio più elevato di morte per tutte le cause se confrontato con individui non fragili (Proietti et al, 2022). Attualmente, la principale terapia anticoagulante nella prevenzione del rischio tromboembolico da fibrillazione atriale si impernia sull'utilizzo degli anticoagulanti orali diretti, a scapito degli anticoagulanti orali antagonisti della vitamina K, i quali sono invece gravati da un aumento del rischio di eventi avversi. Si deve cercare di favorire in tutti i casi un approccio olistico e omnicomprensivo per la valutazione del rischio nel paziente con fibrillazione atriale, prendendo in considerazione tutti i fattori di rischio cardiovascolare, le comorbidità e lo stile di vita del paziente. Secondo il modello *ABC* dovrebbe innanzitutto essere scongiurato il rischio cardioembolico con un'idonea terapia anticoagulante, successivamente si dovrebbe procedere a un controllo attento dei sintomi e, in ultima analisi, si dovrebbero gestire al meglio tutte le comorbidità, ottimizzando il rischio cardiovascolare globale.

Capitolo 1 - La fibrillazione atriale

Definizione e fisiopatologia della fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale rappresenta la tipologia di aritmia più comune nell'essere umano e la sua incidenza aumenta con l'incrementare dell'età, lambendo una frequenza pari al 12% tra i soggetti con un'età pari o maggiore a ottant'anni. La fibrillazione atriale insorge quando, a livello atriale, vengono a verificarsi degli impulsi elettrici di natura anomala che si generano in maniera del tutto improvvisa, i quali vanno a sostituirsi alla fisiologica attività delle cellule *pacemaker* del nodo senoatriale. La fibrillazione atriale determina delle contrazioni irregolari e rapide dei cardiomiociti dell'atrio e, di conseguenza, possono instaurarsi dei sintomi di sofferenza cardiaca, tra cui la tachicardia, le palpitazioni e la dispnea (Brundel et al, 2022; Sagris et al, 2021). Come anticipato, questa particolare forma di aritmia sopraventricolare si verifica per lo più nelle fasce di età avanzate della popolazione generale e in quei soggetti che presentano particolari fattori di rischio, come l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito e l'obesità. Sono stati inoltre delineati dei fattori precipitanti di questa condizione, come un eccessivo stress psicofisico o l'ingestione di quantità massive di alcol (Brundel et al, 2022). La fibrillazione atriale può essere classificata sia mediante un criterio eziologico che attraverso un criterio temporale. Sulla base della persistenza della malattia, infatti, la fibrillazione atriale può essere denominata parossistica quando si risolve in maniera spontanea o con un intervento medico entro 7 giorni dal suo inizio. Si definisce invece fibrillazione atriale persistente quando perdura oltre i 7 giorni o viene trattata sul piano medico dopo i 7 giorni dal suo inizio. La fibrillazione atriale persistente di lunga durata persiste invece per almeno 12 mesi mentre la si definisce permanente quando la condizione appare ormai irrecuperabile e si conviene per l'interruzione dei tentativi di ripristino del normale ritmo sinusale. Sul piano fisiopatologico, sono stati proposti svariati meccanismi per cercare di spiegare in maniera dettagliata l'insorgenza della fibrillazione atriale e il suo mantenimento e, tra questi, il meccanismo fibrotico appare rivestire un ruolo significativo. La fibrosi riparativa consiste in un incremento della deposizione della matrice extracellulare ad opera dei fibroblasti, i quali proliferano in risposta ad un insulto patologico e permettono di sostituire le porzioni di tessuto lesionato, vicariandone la funzione meccanica. Tuttavia, accade che alcuni

fibroblasti, nel corso del processo fibrotico, si trasformino in miofibroblasti, i quali sono capaci di alterare in maniera significativa la velocità di conduzione dell'impulso elettrico nel miocardio, favorendo la formazione di uno o più foci aritmogeni (Sagris et al, 2021). La fibrosi atriale è stata chiamata in causa nel promuovere il substrato aritmogeno e si ritiene che sia innescata proprio dalla proliferazione dei piccoli fibroblasti mesenchimali, i quali costituiscono fisiologicamente una porzione ridotta tra tutte le cellule miocardiche (Yao et al, 2018). L'evento cellulare promuovente il meccanismo di fibrosi atriale è stato ritrovato nella trasformazione fenotipica dei fibroblasti in miofibroblasti. Infatti, a seguito di stimoli di varia natura come lo stress meccanico, il TGF- β rilasciato dagli stessi fibroblasti attiva per via autocrina una via di segnalazione che promuove la trascrizione genica dei miofibroblasti, come il gene che codifica per l' α -actina del muscolo liscio. In particolar modo, gli eventi stressogeni di natura meccanica attiveranno dei canali ionici sensibili allo stiramento, i quali sarebbero in grado di attivare direttamente fattori di proliferazione come il TGF- β . I miofibroblasti permettono inoltre alle cellule infiammatorie di venire reclutate e attivate in maniera più immediata, come accade per i macrofagi residenti nel tessuto miocardico. Questi ultimi, quando sono polarizzati in senso M2, espletano un'azione sinergica con le secrezioni pro-fibrotiche dei fibroblasti e dei miofibroblasti, potenziando il rilascio di TGF- β e di interleuchina-10 (Sagris et al, 2021; Kim et al, 2017; Lau et al, 2019). In definitiva, appare dunque come la fibrosi risulti essere un meccanismo ampiamente significativo per l'insorgenza e il mantenimento della fibrillazione atriale, in quanto il rimodellamento del tessuto atriale indotto dalla fibrosi è spesso il *primum movens* per l'innescamento di foci aritmogeni. La discrepanza citotipica che si osserva a seguito di un insulto patologico e che si manifesta con un aumento relativo della popolazione fibroblasti/miofibroblasti spiega l'interruzione della continuità dei fasci miocardici, influenzando la funzionalità delle fisiologiche giunzioni comunicanti tra un cardiomiocita e l'altro. Infatti, l'aumento della deposizione di proteine della matrice extracellulare rallenta la velocità di conduzione, forma più facilmente dei blocchi di conduzione unidirezionali e altera, in ultima analisi, le proprietà elettrofisiologiche atriali, costituendo dei foci aritmogeni e dei circuiti di rientro. Anche l'infiammazione contribuisce al rimodellamento vizioso della camera atriale, intervenendo nel meccanismo di genesi degli impulsi elettrici anomali e scoordinati. Secondo uno studio statunitense pubblicato nel 2010, l'infiammazione rappresenta un indicatore di forte

affidabilità per l'incidenza della fibrillazione atriale quando si studiano particolari marcatori infiammatori come il fibrinogeno e la molecola di adesione intercellulare uno. (Sagris et al, 2021; Conen et al, 2010). Altri studi invece hanno evidenziato un graduale decremento di un altro indice infiammatorio, ovvero la Proteina C Reattiva, dopo che il paziente è stato sottoposto a cardioversione, elettrica o farmacologica, sottolineando dunque l'importanza degli eventi infiammatori nel mantenimento della fibrillazione atriale (Sagris et al, 2021). Sul piano fisiopatologico, appare assai rilevante anche l'influenza apportata da mutazioni geniche particolari, soprattutto a carico di geni che codificano per canali ionici coinvolti nella conduttanza transmembrana dei cardiomiociti atriali. In particolar modo, è emersa come significativa l'influenza determinata dalle mutazioni nei geni ABCC9, HCN4, KCND3, KCNE4 e KCNH2, tutti potenzialmente correlabili all'aumento del rischio di insorgenza della fibrillazione atriale. Infatti, tutti i canali codificati dai suddetti geni sono dei canali del potassio che, se mutati, inducono un aumento della corrente del potassio stesso, riducendo la refrattarietà e favorendo l'attuarsi dei meccanismi di rientro (Sagris et al, 2021; Nattel & Dobrev, 2016; Andersen et al, 2020). Uno studio giapponese del 2017 ha inoltre evidenziato come, a seconda della popolazione considerata, possano comparire mutazioni differenti in loci genici differenti; in particolar modo, un locus sul cromosoma quattro è stato associato con un gene espresso prevalentemente nella popolazione europea che, se mutato, potrebbe aumentare il rischio di insorgenza della fibrillazione atriale. Nella maggior parte dei casi, i loci genici presi in considerazione codificano per proteine coinvolte nella comunicazione intercellulare e nei meccanismi di ipossia (Sagris et al, 2021; Low et al, 2017). Anche i micro-RNA, in particolar modo miRNA-21 e miRNA-133, possono intervenire nel rimodellamento strutturale e viziato dell'atrio cardiaco inducendo un incremento della fibrosi tissutale; questi micro-RNA controllano infatti l'attività di alcuni canali del calcio e del potassio e si è visto che le loro concentrazioni tendono ad elevarsi soprattutto nel sangue dei pazienti con recente insorgenza acuta di fibrillazione atriale, rispetto ai pazienti sani (Sagris et al, 2021). Attraverso studi GWAS, inoltre, anche alcune varianti geniche coinvolte nella codifica di canali del potassio sono state chiamate in causa nei meccanismi di insorgenza della fibrillazione atriale familiare, tra cui la variante KCNQ1. I canali del potassio sono coinvolti nel meccanismo della ripolarizzazione cardiaca e, per tale ragione, come nel

caso della variante KCNQ1 o della variante KCNA5, quando si ha una *loss of function* del gene considerato, si ha una maggiore suscettibilità alla fibrillazione atriale.

Epidemiologia della fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale è associata ad un rialzo importante della sua incidenza all'aumentare dell'età, che rappresenta il fattore di rischio più significativo per l'insorgenza di questa patologia. Sembra che la prevalenza della fibrillazione atriale sia più elevata negli uomini rispetto alle donne, a prescindere dall'appartenenza geografica e dallo status socioeconomico e che la prevalenza stessa vari a seconda delle regioni geografiche considerate. In generale, la prevalenza della fibrillazione atriale è più alta nelle regioni geografiche che presentano uno sviluppo sociodemografico maggiore, come testimoniato dai livelli di istruzione e dal reddito medio pro-capite. Tale fenomeno può spiegarsi in quanto in genere nei Paesi a più alto tenore di vita, l'eccessivo sedentarismo e le diete ad alto contenuto di grassi sono abitudini piuttosto comuni e sono correlate, allo stesso tempo, ad un aumento del rischio di sviluppare la fibrillazione atriale stessa. Oltre alla fibrillazione atriale della senescenza, esiste anche una forma di malattia familiare, in base alla quale un soggetto con storia familiare positiva per fibrillazione atriale soggiace ad un aumento del rischio del 40% di manifestare per la prima volta un episodio di fibrillazione atriale (Brundel et al, 2022). Secondo le analisi statistiche effettuate dal Global Burden of Disease, il rischio *lifetime* di sviluppare un episodio di fibrillazione atriale è stimato intorno a 1 su 3 per gli uomini e le donne di etnia caucasica con età superiore ai quarant'anni. Attualmente, si stima che la prevalenza mondiale della fibrillazione atriale lambisca i 46.5 milioni di individui con i trend che suggeriscono un forte aumento della condizione nei prossimi decenni; a questo riguardo, si pensa che la prevalenza in Asia entro il 2050 della fibrillazione atriale sarà di 72 milioni di individui mentre negli Stati Uniti le nuove diagnosi di fibrillazione atriale potrebbero interessare fino a 16 milioni di individui sempre entro il 2050 (Sagris et al, 2021; Kornej et al, 2020). Concentrandosi sull'impatto che la fibrillazione atriale esercita nelle diverse regioni geografiche del mondo e nelle diverse etnie socio-culturali, risulta evidente come la patologia sia spiccatamente più frequente nei soggetti caucasici, rispetto alla popolazione nera e alla popolazione asiatica. Questa discrepanza può essere spiegata, oltre che dal

differente peso esercitato dai fattori di rischio sulla regione geografica stessa anche da un diverso profilo di accesso ai servizi sanitari, che comporta una mancata diagnosi della patologia e una mancata prevenzione per prevenire eventuali recidive (Kornej et al, 2020). Come detto, l'età e, in particolar modo, l'età avanzata, costituisce il fattore di rischio più importante per la fibrillazione atriale, con un netto aumento delle diagnosi nei soggetti con più di 65 anni di età. Vari fenomeni, come l'infiammazione cronica, l'aumento della concentrazione delle specie reattive dell'ossigeno e la continua attivazione della risposta immunitaria sistemica, tipici della senescenza, contribuiscono a spiegare perché l'età avanzata favorisce un aumento del rischio di manifestare la fibrillazione atriale. Tuttavia, incoraggiando programmi educativo-sanitari di “invecchiamento sano” si potrebbe fare in modo di rallentare gli inesorabili processi degenerativi, favorendo una senescenza in buona salute, caratterizzata dall'attenuazione del rischio di fibrillazione atriale. Oltre all'età, che rappresenta un fattore di rischio non modificabile, vi sono anche dei fattori di rischio modificabili che intervengono nella genesi della fibrillazione atriale, tra cui sono da citare il sovrappeso, l'ipertensione arteriosa, il fumo di sigaretta, il diabete mellito e le apnee ostruttive del sonno. In aggiunta a questi fattori di rischio vi sono altri fattori che possono intervenire come “precipitanti” nel contesto della malattia, come un eccessivo sforzo fisico e il consumo massivo di alcol. Il sovrappeso e l'obesità influiscono in maniera significativa nell'aumento del rischio per la fibrillazione atriale e sono due fenomeni ampiamente frequenti nella popolazione generale, costituendo un vero e proprio problema di salute pubblica a livello mondiale. Si ritiene infatti che, entro il 2030, quasi quattro soggetti ogni 10 saranno obesi, non soltanto nella popolazione adulta ma anche in quella infantile e adolescenziale, dove questo fenomeno sta dilagando. L'obesità interviene indirettamente nel favorire un aumento del rischio della fibrillazione atriale in quanto favorisce lo sviluppo di comorbidità quali l'ipertensione arteriosa, la sindrome metabolica e il diabete mellito, tutte condizioni correlate ad un possibile rimodellamento in senso viziato e negativo delle camere atriali, *conditio sine qua non* per l'innescò della fibrillazione atriale. Inoltre, l'obesità persistente è associata all'attivazione costitutiva infiammatoria e ad un aumento dello spessore del grasso epicardico, fattori che influenzano e compromettono la fisiologica attività elettrica atriale. (Kornej et al, 2020; Dzsehka et al, 2015). Anche l'ipertensione arteriosa costituisce un fattore di rischio degno di rilievo per lo sviluppo della fibrillazione atriale e anche questa condizione patologica,

al pari dell'obesità, è presente con ampia frequenza nella popolazione generale, specialmente negli individui con più di 65 anni di età. Tralasciando l'età anagrafica, che è un fattore imm modificabile, l'ipertensione arteriosa rappresenta il più grande fattore di rischio modificabile per lo sviluppo della fibrillazione atriale, contribuendo peraltro ad ulteriori patologie di pertinenza cardiologica, come lo scompenso cardiaco e le coronaropatie. L'ipertensione arteriosa riesce a generare un meccanismo viziato di rimodellamento strutturale dell'atrio sinistro e del ventricolo sinistro innescando dei fenomeni fibroproliferativi, caratterizzati dall'aumentata espressione del TGF- β . Come già ricordato in precedenza, l'innescamento e il mantenimento dei fenomeni proliferativi viziati costituiscono il substrato anatomopatologico necessario per lo sviluppo di alterazioni elettrofisiologiche che possono portare all'episodio di fibrillazione atriale (Kornej et al, 2020; Alonso et al, 2013). L'abitudine tabagica incide anch'essa nel favorire un aumento del rischio di sviluppare un episodio di fibrillazione atriale, in quanto studi eseguiti dal consorzio CHARGE (*Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology*) hanno dimostrato che il rischio di fibrillazione atriale nei fumatori è notevolmente più elevato rispetto ai non fumatori (Kornej et al, 2020). I meccanismi patogenetici chiamati in causa nell'insorgenza della fibrillazione atriale imputabili all'*habitus* tabagico sono da ritrovare nell'attivazione diretta da parte della nicotina dei meccanismi profibrotici; inoltre, pare che la stessa nicotina sia anche in grado di bloccare in maniera reversibile i canali del potassio, influenzando dunque sul tempo di ripolarizzazione miocardico. Il fumo di sigaretta promuove inoltre l'aumento dello stress ossidativo dell'organismo, la sollecitazione delle vie di attivazione dell'infiammazione e una generale disfunzione endoteliale, tutte condizioni in grado di indurre fenomeni aterosclerotici e di danneggiamento ischemico a livello degli atri (Kornej et al, 2020). Disordini metabolici cronici come l'aumentata tolleranza al glucosio e il diabete mellito impattano direttamente nel rischio di sviluppare la fibrillazione atriale. In particolar modo, si è determinato che il diabete mellito favorisce un aumento del rischio di 1,6 volte di manifestare fibrillazione atriale di nuova insorgenza rispetto a una condizione euglicemica. Il diabete mellito promuove il rimaneggiamento viziato tissutale a livello dei cardiomiociti atriali in quanto innescando *pathways* legati all'infiammazione cronica e allo stress ossidativo, con annessi fenomeni di disfunzione mitocondriale. Al pari di altri fattori di rischio, è però da sottolineare che l'associazione tra il diabete mellito stesso e la fibrillazione atriale non è

così forte come per altri fattori quali l'ipertensione arteriosa e il fumo di sigaretta. (Kornej et al, 2020; Odegaard et al, 2016). L'attività fisica molto intensa costituisce invece un fattore di rischio precipitante in un soggetto che presenta una predisposizione a sviluppare la fibrillazione atriale e infatti il rischio di manifestare la fibrillazione atriale negli atleti è 5 volte più alto rispetto ai soggetti non atleti. (Kornej et al, 2020; Abdulla & Nielsen, 2009).

Diagnosi e screening della fibrillazione atriale

L'interrogatorio anamnestico del paziente e il pieno inquadramento clinico che si ha mediante l'analisi dei sintomi e dei segni riscontrati rivestono un significato rilevante nell'iter diagnostico che conduce alla diagnosi effettiva di fibrillazione atriale. I pazienti affetti da fibrillazione atriale non sempre mostrano i sintomi della malattia e, nei casi in cui la manifestano, generalmente si presentano con palpitazioni, dolore toracico, lipotimia e affaticamento (Brundel et al, 2022). Nei casi più gravi, la fibrillazione atriale può esitare in sintomi potenzialmente fatali come lo shock cardiogeno e l'ictus ischemico e, per tale ragione, è doveroso concentrarsi su tutti i sintomi riportati dal paziente, inclusi anche quelli più aspecifici. Nell'inquadramento del paziente con sospetta fibrillazione atriale, è significativo indagare innanzitutto sui possibili fattori di rischio correlati alla condizione come una storia di ipertensione arteriosa, una storia di malattie valvolari strutturali o funzionali e abitudini voluttuarie come consumo di alcol, uso di droghe illecite e fumo di sigaretta. Quando il paziente riporta i sintomi sperimentati, è importante che sappia riferire la frequenza e la durata dei sintomi stessi e l'eventuale presenza di fattori che elicitano i sintomi, come un eccessivo sforzo fisico. Nella fase di anamnesi, risulta anche importante indagare sui farmaci assunti dal paziente per altre comorbidità, facendo caso al possibile utilizzo di farmaci antiaritmici. Con l'avvento degli esami tecnico-strumentali, l'esame obiettivo del paziente in cui è sospettata la fibrillazione atriale ha assunto ormai un ruolo più marginale. Tuttavia, la valutazione obiettiva delle vie aeree, della respirazione e della circolazione può influenzare le decisioni riguardo il trattamento. L'ispezione e la palpazione permettono ad esempio di saggiare i polsi del paziente,

rilevando un'eventuale tachicardia e riscontrando segni cutanei di malattia vascolare periferica. L'auscultazione dei campi polmonari consente inoltre di rilevare possibili segni di insufficienza cardiaca sotto forma di rantoli e sibili, i quali devono essere ricercati anche a livello aortico e a livello addominale, dove potrebbero palesarsi sotto forma di soffi (Brundel et al, 2022; Neshewait et al, 2019). Oltre alla fase anamnestica, che deve essere condotta nella maniera più accurata possibile e all'esame obiettivo, l'elettrocardiogramma è l'esame principale per poter diagnosticare la fibrillazione atriale, in quanto questa condizione patologica si manifesta con un pattern tipico senza onde P distinguibili e a complessi stretti. All'ECG le onde fibrillatorie possono risultare visibili o non visibili e la frequenza ventricolare solitamente varia in un range di battiti al minuto compreso tra 80 bpm e 180 bpm. L'elettrofisiologia rappresenta un campo attivo di ricerca per la diagnosi e la stadiazione della fibrillazione atriale, in quanto molti autori stanno tentando di ritrovare una sorta di impronta elettrofisiologica della fibrillazione atriale, la quale possa essere associata con un ampio grado di sensibilità alla condizione stessa. Tuttavia, allo stato attuale, si richiedono ulteriori studi in materia per determinare un'effettiva impronta elettrofisiologica della patologia, anche per quei pazienti che si ritengono ad alto rischio di insorgenza di fibrillazione atriale o di recidiva di fibrillazione atriale. Gli esami laboratoristici più comuni vengono in soccorso per individuare il possibile meccanismo patogenetico alla base della fibrillazione atriale; in questo senso l'emocromo completo potrebbe far emergere un possibile quadro infettivo mentre il *panel* metabolico di base e il *panel* della funzionalità tiroidea indagano rispettivamente sulla concentrazione degli elettroliti e su un'eventuale condizione di ipertiroidismo. Poiché non è infrequente l'associazione tra fibrillazione atriale e scompenso cardiaco, soprattutto nei soggetti più anziani, gli esami di laboratorio che potrebbero integrare il ragionamento diagnostico e prognostico sono quelli della funzionalità cardiaca, come ad esempio il dosaggio del BNP e dell'NT-pro-BNP. Poiché i pazienti ad alto rischio di embolia polmonare o con embolia polmonare possono sperimentare dei danneggiamenti a livello degli atri, talvolta viene richiesta l'angio-TC per valutare un possibile quadro embolico a livello dell'arteria polmonare. Per scongiurare il rischio cardioembolico può invece essere eseguito l'ecocardiogramma transesofageo, il quale provvede a valutare direttamente l'eventuale presenza di trombi atriali conseguenti alla fibrillazione atriale. L'esecuzione dell'ecocardiogramma transesofageo dovrebbe essere sempre raccomandata nei pazienti

con fibrillazione atriale, soprattutto se insorta da più di 48 ore (Neshewait et al, 2019). Alcuni studi si stanno concentrando nell'individuare dei biomarcatori che riflettano con un certo grado di accuratezza il rischio di incorrere nella fibrillazione atriale. L'interesse è ricaduto per lo più sui marcatori dello stress ossidativo, come l'8-OHdG e le HSP e su alcuni marcatori infiammatori come la Proteina C Reattiva e l'interleuchina-6. Infatti, il riscontro elevato di questi biomarcatori nel tessuto atriale o nel sangue correla direttamente con il rischio di insorgenza della fibrillazione atriale o con la sua progressione. Sono necessari tuttavia ulteriori studi per conciliare la fattibilità operativa della ricerca di questi biomarcatori con la pratica clinica, anche considerando gli alti costi delle procedure. A questo proposito un interessante filone di ricerca potrebbe invece direzionarsi sul riscontro di biomarcatori che possano correlare con il grado di fibrosi atriale, che costituisce il *primum movens* del meccanismo fisiopatologico della fibrillazione atriale (Neshewait et al, 2019; Li et al, 2021; Marion et al, 2020).

Trattamenti per la fibrillazione atriale

Il management in acuto del paziente con fibrillazione atriale viene a dipendere strettamente dalla sua stabilità emodinamica e da un accurato calcolo del rischio di complicanze potenzialmente fatali. Quando il paziente è in stato di shock o è molto instabile sul piano emodinamico si raccomanda la cardioversione immediata, accompagnata da appropriata terapia anticoagulante. La cardioversione viene effettuata anche senza la preliminare indagine con l'ecocardiografia transesofagea quando il paziente versa in condizioni molto precarie sul piano emodinamico. Per stratificare il rischio nei pazienti con fibrillazione atriale perdurante si utilizza il punteggio CHA2DS2-VASc e, se il paziente ottiene un punteggio di zero, viene considerato a basso rischio e l'anticoagulazione non viene effettuata. In tutti gli altri casi è sempre raccomandata un'idonea terapia anticoagulante per scongiurare il rischio cardioembolico, ponendo anche la dovuta attenzione al controllo della frequenza cardiaca e al controllo del ritmo cardiaco, facendo ricorso a farmaci come i betabloccanti, i calcio antagonisti, gli antiaritmici di terza classe e la digossina. È sempre importante verificare, contestualmente alla somministrazione dei trattamenti anticoagulanti, anche il profilo di rischio di

sanguinamento del paziente adoperando degli appositi score clinici come il punteggio HAS BLED. Lo scopo primario della terapia per la fibrillazione atriale consiste nell'eliminare alla radice gli episodi fibrillatori e di ripristinare il fisiologico ritmo sinusale, cercando di ristabilire al contempo il processo di sincronizzazione tra atri e ventricoli. Un approccio utilizzato nel percorso di trattamento consiste nell'evitare innanzitutto il rischio di ictus ischemico favorendo dunque l'anticoagulazione del paziente, per poi concentrarsi sulla gestione generale dei sintomi, ponendo il giusto riguardo al controllo della frequenza cardiaca e del ritmo cardiaco. Infine, è doveroso ottimizzare il rischio cardiovascolare, informando il paziente sui possibili cambiamenti che può attuare nello stile di vita, attenendosi alle linee guida in materia (Brundel et al, 2022). La fibrillazione atriale aumenta il rischio di sviluppare l'ictus ischemico fino a 5 volte in più rispetto a un soggetto non fibrillante e la stratificazione del rischio avviene mediante l'utilizzo dello score CHA2DS2-VASc prima menzionato. Secondo questo score quando il paziente è giudicato a basso rischio, ovvero gli uomini con zero punti e le donne con un punto, il rischio di sviluppare uno *stroke* è inferiore all'uno per cento e, per tale motivo, non viene raccomandata nessuna terapia antitrombotica. In tutti gli altri casi, in cui si fa ricorso alla terapia anticoagulante, è invece sempre opportuno calcolare il punteggio HAS BLED sui rischi di sanguinamento modificabili, i quali possono influire sulla prognosi del paziente. Attualmente, per scongiurare il rischio cardioembolico vengono impiegati gli anticoagulanti orali diretti, noti come DOACS, i quali presentano un profilo di efficacia e di sicurezza clinica superiore rispetto a quello dei classici anticoagulanti, ossia gli antagonisti della vitamina K (Brundel et al, 2022; Hohnloser et al, 2019). I farmaci antagonisti della vitamina K, come il warfarin, hanno costituito il cardine della terapia anticoagulante nella prevenzione dello *stroke* ischemico e dell'embolia sistemica per lungo tempo, prima di essere rimpiazzati, tranne che nei casi di fibrillazione atriale in paziente valvulopatico, dagli anticoagulanti orali diretti. Nel paziente con fibrillazione atriale risulta anche fondamentale controllare il ritmo cardiaco e la frequenza cardiaca. La terapia per controllare il ritmo si avvale dei farmaci antiaritmici, i quali modulano l'attività di determinati canali ionici ma, a causa del peculiare meccanismo d'azione, possono generare un effetto pro-aritmico paradossale e, per tali motivi, vanno utilizzati con cautela. Per il controllo farmacologico del ritmo cardiaco si fa ricorso per lo più a farmaci antiaritmici di classe tre come l'amiodarone (nei

pazienti con insufficienza cardiaca di grado moderato-severo) mentre può essere adoperata la flecainide o il propafenone (farmaci antiaritmici di classe Ic) negli altri casi (Brundel et al, 2022; Kirchhof et al, 2020). Le modalità di cardioversione non farmacologica improntate sia a un miglior controllo del ritmo cardiaco che a un miglior controllo della frequenza cardiaca prendono invece il nome di cardioversione elettrica. La cardioversione elettrica consiste nell'applicare degli elettrodi sulla superficie toracica del paziente, i quali erogano una corrente capace di favorire il ripristino della consueta elettrofisiologia cardiaca. L'intervento chirurgico che invece va a isolare i foci di attività elettrica anomala ed ectopica a livello dello sbocco delle vene polmonari in corrispondenza dell'atrio cardiaco prende il nome di ablazione transcatetere, che può essere effettuata con energia termica o per crioablazione. I pazienti che ricevono un intervento di ablazione transcatetere possono sperimentare un decremento del rischio di mortalità fino al 47% (Reddy et al, 2022). Una classe di farmaci molto adoperata per il controllo della frequenza cardiaca è quella dei betabloccanti, i quali sono in grado di inibire, con un certo grado di selettività, i recettori beta-uno-adrenergici cardiaci, esercitando un effetto cronotropo negativo. Generalmente, si ritiene che la somministrazione di betabloccanti a basso dosaggio sia tanto efficace quanto quella dei betabloccanti ad alto dosaggio nel contesto di una fibrillazione atriale permanente con frazione d'eiezione del ventricolo sinistro conservata (Brundel et al, 2022). I pazienti che invece non possono tollerare la terapia con i betabloccanti e sono affetti da fibrillazione atriale parossistica permanente possono giovare della somministrazione dei digitalici, in particolar modo della digossina. La digossina è un farmaco che è stato studiato ampiamente nei pazienti scompensati sul piano cardiologico, nei quali ha ridotto il rischio di ospedalizzazione. La digossina dovrebbe comunque essere adoperata alla dose minima efficace evitando concentrazioni superiori agli 1.2 ng/mL, le quali sembrano essere associate ad un aumento della mortalità (Reddy et al, 2022; Rathore et al, 2003). Per il controllo della frequenza cardiaca sono anche utilizzati gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e i sartani, ovvero i bloccanti del recettore AT-1 dell'angiotensina-due. Questi farmaci si sono dimostrati efficaci nel ridurre lo sviluppo di fibrillazione atriale. In particolar modo l'associazione del valsartan con il sacubitril ha dimostrato un profilo di efficacia superiore rispetto ai sartani e agli ACE-inibitori classici

nei pazienti con scompenso cardiaco di grado moderato o severo (Reddy et al, 2022; Vermes et al, 2003).

Capitolo 2 - La fragilità del paziente anziano in medicina

2.1 Concetto di fragilità nel paziente anziano

Nell'immaginario comune, il termine “fragile” viene solitamente riservato ai soggetti che vengono percepiti come deboli e delicati; i principali dizionari della lingua italiana confermano ciò: infatti è fragile chi è “gracile, delicato, che oppone scarsa resistenza” (Istituto Treccani, 2024). Quando tale definizione viene però mutuata dal mondo sanitario essa sta a significare una persona che sta sperimentando un inesorabile deterioramento delle sue capacità funzionali e psicofisiche. Per tale ragione il paziente fragile per eccellenza risulta essere senza dubbio l'anziano (Oliveira et al, 2020; Proietti & Cesari, 2020). L'anziano in salute, noto come *fit elderly* nella letteratura anglosassone differisce dall'anziano fragile, ossia dal *frail elderly*. Infatti, generalmente l'individuo *fit elderly* è un soggetto con età superiore ai 65 anni, in grado di vivere in maniera indipendente, che non presenta malattie degne di nota a carico degli organi e che deambula senza ausili di locomozione. Inoltre, il soggetto *fit elderly* non presenta alterazioni significative a carico delle analisi di laboratorio e riceve saltuariamente prescrizioni mediche per farmaci. Al contrario, il *frail elderly* è un soggetto con età superiore ai 65 anni, il quale dipende necessariamente da soggetti terzi per l'espletamento delle attività quotidiane e che, per tali ragioni, risiede sovente in residenze sanitarie assistite. Il paziente *frail elderly* non può inoltre deambulare in maniera libera e deve perciò fare ricorso all'utilizzo di bastoni o deambulatori rollator. Egli inoltre riceve spesso delle terapie mediche e presenta alterazioni a carico delle analisi di laboratorio; in molti casi è già affetto da patologie della senescenza, come la malattia di Alzheimer, la malattia di Parkinson e l'osteoporosi (Oliveira et al, 2020). Le distinzioni appena menzionate tra il soggetto *fit elderly* e il soggetto *frail elderly* si basano sul principio di adattamento nei confronti dell'ambiente esterno e dell'ambiente interno della persona. Difatti, il paziente *frail elderly* presenta un grado di adattamento assai minore all'ambiente rispetto al soggetto *fit elderly*. Il concetto di fragilità nel campo della geriatria è da intendersi come un fenomeno di natura multicausale e assai dinamico e difatti è difficile inquadrarlo in una definizione univoca. La natura multidimensionale del fenomeno impedisce di emanare delle linee guida precise sull'argomento, che permettano di identificare precocemente una condizione di fragilità e di monitorarla nel tempo (Oliveira et al, 2020). Il problema della fragilità

nell'anziano non è di esclusiva pertinenza medica ma anche infermieristica e, infatti, secondo la classificazione diagnostica NANDA, si parla di vera e propria “sindrome della fragilità nell'anziano”. Tale sindrome impatta notevolmente sul dominio fisico e biologico dell'individuo anziano nonché sulla sua sfera psicologica, aumentandone la vulnerabilità ai fattori stressogeni esterni con conseguente aumento di una serie di rischi come le cadute e le disabilità (Oliveira et al, 2020). Il medico geriatra coreano Chan Won Won definisce la fragilità come una condizione di riserva fisiologica diminuita che espone un individuo a uno stato di maggiore vulnerabilità con il sensibile aumento del rischio di esiti avversi per la salute (Won Won, 2019). Il concetto di aumentata vulnerabilità appare dunque essere la linea di demarcazione tra i soggetti anziani fragili e i soggetti anziani non fragili; secondo questo assunto, il medesimo evento stressogeno induce conseguenze maggiori per il soggetto fragile in quanto è più vulnerabile. L'inquadramento teorico appena visto della fragilità può essere considerato una sorta di paradigma biomedico mentre la stessa fragilità può essere descritta anche nell'ottica di un paradigma biopsicosociale. In base al paradigma biopsicosociale, la fragilità è descritta come uno stato che porta alla perdita, parziale o totale, di più domini funzionali dell'individuo, tra cui quello fisico e quello psichico. La risultante finale è che si produce un aumento considerevole di sviluppare dei rischi per la salute in quanto l'equilibrio omeostatico è compromesso da vari fattori ed è potenzialmente complicato da condizioni economiche precarie o scarse (Proietti & Cesari, 2020). Secondo uno studio condotto nel 2019 grazie al *Survey of Health, Aging and Retirement in Europe* (SHARE) la prevalenza della fragilità in individui con età uguale o superiore ai cinquant'anni è stata stimata del 7,7% su un campione di circa 60.000 persone, con picchi ancora più alti nella popolazione portoghese. I parametri che sono stati presi in considerazione per rilevare la condizione di fragilità in questo studio sono costituiti nella scarsa attività fisica, nella perdita di appetito, nel senso cronico di debolezza e nella lentezza nell'elaborazione del pensiero e nell'esecuzione dei comandi motori (Oliveira et al, 2020; Manfredi et al, 2019).

2.2 Parametri di valutazione della fragilità

In letteratura scientifica, vi sono svariati modelli e algoritmi per tentare di descrivere con parametri oggettivi e categorizzare la fragilità, in vari contesti clinici. Risulta rilevante studiare con accuratezza la fragilità nei soggetti anziani, in quanto gli anziani e i grandi anziani più fragili soggiacciono a un rischio maggiore di esiti avversi per la salute, tra cui la disabilità, le cadute e il rischio di ospedalizzazione. Un approccio di misurazione della fragilità adoperato quasi universalmente è quello della fragilità fenotipica, in cui la fragilità viene descritta come una sindrome biologica caratterizzata da una riserva fisiologica diminuita. A sua volta, il decremento della riserva fisiologica porta il soggetto ad essere meno reattivo nei confronti dell'ambiente circostante, aumentandone la vulnerabilità ai comuni fattori di stress. La scala della fragilità fenotipica proposta da Fried prende in considerazione degli elementi che possono essere misurati in maniera oggettiva, tra cui la stima della velocità abituale dell'andatura e del cammino, la forza espressa alla prova *handgrip*, il dispendio energetico stimato giornaliero, il grado di fatica percepito nell'espletamento delle attività quotidiane e il calo ponderale non intenzionale. A questo proposito, si ritiene conseguente parlare di fragilità quando sono raggiunti almeno tre criteri su cinque. Tale fragilità fenotipica è strettamente correlata alla sarcopenia, alla disfunzione immunitaria e all'inesorabile declino neuroendocrino del soggetto anziano (Szewieczek et al, 2016). Un'altra misura di stima della fragilità è il cosiddetto *Frailty Index* sviluppato da Kenneth Rockwood nel contesto del *Canadian Study of Health and Aging*. Il principio di funzionamento del *Frailty Index* è che tutti i deficit di natura medica, sociale, psicologica e funzionale si accumulano nel soggetto anziano, facendo aumentare la probabilità di sviluppare degli eventi avversi per la salute. Tale scala di misurazione si basa su una serie di elementi, o *items*, i quali sono passibili di una misurazione e il risultato ottenuto dalla somma dei punteggi di tutti gli *items* può facilmente essere comparato a misurazioni precedenti (Rockwood, 2005). Un'altra scala di accesso della fragilità è quella di Edmonton la quale comprende 9 domini: sfera cognitiva, stato generale di salute, sintomi manifesti, stato funzionale, stato nutrizionale, supporto sociale, umore, continenza sfinteriale e uso di farmaci. La scala di Edmonton si basa sulla somministrazione di una serie di domande facilmente comprensibili e si adatta facilmente a svariati contesti clinici, in quanto è caratterizzata anche da breve durata (Rolfson et al, 2006). Un altro test standardizzato molto adoperato nella pratica clinica è

rappresentato dallo *Short Physical Performance Battery* (SPPB), il quale è incentrato nel rilevamento delle prestazioni fisiche in soggetti anziani e grandi anziani, capace di restituire con un grado di stima affidabile il rischio di disabilità e di altri esiti avversi per la salute. Il test prende in esame innanzitutto la componente dell'equilibrio invitando il paziente a mantenere determinate posizioni per dieci secondi, poi si concentra sulla misurazione della velocità dell'andatura e della deambulazione a passo normale, mentre il test di alzata dalla sedia effettuato cinque volte nel minor tempo possibile valuta la forza degli arti inferiori e la loro resistenza. Sommando con una scala che va da zero punti a quattro punti le tre componenti si ha un indice affidabile della performance fisica migliore eseguibile dall'anziano (Guralnik et al, 1994). Infine, un altro strumento variamente utilizzato nella pratica clinica è rappresentato dalla Scala di Tilburg per la valutazione della fragilità nella popolazione anziana. Tale score prende innanzitutto in esame i cosiddetti *drivers* della fragilità, ossia i dati sociodemografici e le comorbidità e successivamente si basa sull'analisi della dimensione fisica, sociale e psicologica del paziente in oggetto. Anche questa scala ha come obiettivo primario quello di identificare tempestivamente gli anziani che soggiacciono a un rischio maggiore di esiti avversi per la salute, pianificando interventi mirati laddove fosse possibile (Gobbens et al, 2010).

2.3 Impatto della polifarmacoterapia nei pazienti grandi anziani

La polifarmacoterapia consiste nella prescrizione di più di un farmaco allo stesso individuo e, secondo un criterio quantitativo, si parla a ragione di polifarmacoterapia quando un paziente assume con regolarità 5 o più farmaci contemporaneamente. Sebbene non vi sia un consenso generalizzato su tale definizione, nella pratica comune viene adottato il criterio di 5 farmaci per la polifarmacoterapia mentre si parla di iperpolifarmacoterapia quando vengono assunti più di 10 farmaci in contemporanea. Chiaramente, i soggetti più interessati dalla polifarmacoterapia sono gli anziani e i grandi anziani che, a causa della senescenza e dello sviluppo di possibili patologie su base cronica, si vedono costretti ad assumere più farmaci per periodi lunghi di tempo. Accade con una certa frequenza che i farmaci vengano assunti anche a frequenze inadeguate, che alcuni farmaci siano diventati nel frattempo obsoleti e che, nel lungo termine, si possa

verificare un aumento della tolleranza verso uno o più farmaci. Si stima che quasi un paziente su due ospitato in una residenza sanitaria assistita in Europa sia interessato dalla polifarmacoterapia e, per tale ragione, varie istituzioni governative si stanno attivando per favorire il cosiddetto *deprescribing*, riducendo tutte le terapie farmacologiche potenzialmente inappropriate per la salute del paziente. Se è pur vero che da un lato la polifarmacoterapia eserciti l'effetto benefico di ridurre la mortalità dei pazienti anziani polipatologici, è altrettanto da considerare che, in caso di polifarmacoterapia, vengono ad aumentare i rischi di interazione farmacologica, i rischi di sovradosaggio o ipodosaggio relativo ai farmaci nonché i rischi di interazione tra farmaci e malattie (Dovjak et al, 2022). Vari studi hanno inoltre determinato che la polifarmacoterapia prolunga inevitabilmente i tempi di degenza ospedaliera, comportando un aumento del rischio di eventi avversi d'impronta nosocomiale, come la maggiore suscettibilità a infezioni opportunistiche e alla compromissione della qualità della vita sociale e funzionale del paziente (Dovjak et al, 2022; Abe et al, 2020). Intuitivamente, il principale fattore di rischio per la polifarmacoterapia è rappresentato dall'età anagrafica e, difatti, i ricoveri sono maggiormente eseguiti sui pazienti anziani, in cui il carico farmacologico globale appare significativo. Inoltre, gli ambulatori di riconciliazione farmacologica potrebbero evitare che determinate classi di farmaci vengano prescritte in maniera automatica e che per ogni malattia si rispettino strettamente le necessità specifiche della stessa, senza fare caso all'impatto complessivo esercitato da tutte le patologie di un dato paziente (Dovjak et al, 2022; Maher et al, 2013). Per cercare di arginare il dilagante fenomeno della polifarmacoterapia negli anziani, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha emanato una direttiva basata sui principi della buona pratica medica e sul cosiddetto approccio a sei passi. Il modello a sei passi consiste innanzitutto nel definire chiaramente il problema patologico del paziente, specificandone di conseguenza l'obiettivo terapeutico ricercato, prediligendo il trattamento standard e verificandone l'adeguatezza. Successivamente si deve cominciare il trattamento, avendo però cura di ragguagliare il paziente circa le modalità di assunzione del farmaco e informandolo delle possibili interazioni farmacologiche. Durante la durata del trattamento, il paziente viene monitorato dal medico prescrittore e la terapia viene interrotta in caso di manifestazione di effetti avversi o di mancata riuscita dell'obiettivo terapeutico che ci si è preposti inizialmente (Rochon & Gurwitz, 1997). Tutti i farmaci che recano più effetti deleteri che benefici clinici

dovrebbero inoltre essere categorizzati come medicazioni potenzialmente inappropriate, ovvero suscettibili di un maggiore rischio di ospedalizzazione o di comparsa di eventi avversi farmaco-indotti e di una qualità della vita globalmente più scarsa. Il processo del *deprescribing* consiste invece nell'interrompere il trattamento farmacologico quando, clinicamente, si suppone che i benefici eventualmente apportati vengano superati dai possibili effetti avversi, inquadrando il paziente nella sua interezza funzionale e nella sua aspettativa di vita. A tale proposito, l'algoritmo ACADEMIA incentiva la prescrizione basandosi innanzitutto sulla valutazione geriatrica completa del paziente, con l'annotazione della presenza di eventuali sindromi geriatriche e successivamente sulla valutazione di tutti i farmaci correntemente assunti dal paziente, includendo in questa categoria anche i farmaci *over the counter*. Successivamente si deve ricercare la *compliance* del paziente nell'aderire alla terapia globale indicata, anche ascoltando i suoi bisogni e le sue preferenze circa le modalità di assunzione. Una volta effettuati questi passaggi si dovrebbe riconciliare *in toto* la terapia farmacologica, avendo cura di salvaguardare tutti i farmaci per le emergenze ed eliminando dalla lista i farmaci che non rispondono all'indicazione terapeutica effettiva. In questa fase, è opportuno che il medico collabori attivamente anche con il servizio di farmacia ospedaliera o territoriale per evidenziare tutte le interazioni farmacologiche possibilmente emergenti nel trattamento, avendo cura di mettere in atto una vigilanza costante sullo sviluppo di possibili nuovi eventi avversi (Rochon & Gurwitz, 1997; Dovjak, 2012). Nonostante tali premesse, si deve segnalare che attualmente, così come desumibile dalle principali banche dati di letteratura medico-scientifica, non vi sono studi di intervento significativi volti a disincentivare il fenomeno della polifarmacoterapia negli anziani. Alcuni passi in avanti sono stati effettuati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità ma sono necessarie ulteriori linee guida specifiche e direttive per favorire il *deprescribing* nel paziente anziano e grande anziano. (Dovjak et al, 2022; Maher et al, 2013).

2.4 Approccio multidisciplinare nella cura del paziente anziano

Il paziente anziano o grande anziano necessita di un efficace approccio multidisciplinare per determinare un maggior grado di efficacia dei trattamenti che sta seguendo, considerando la costante complessità dei quadri polipatologici da cui spesso è affetto. L'approccio multidisciplinare deve essere sempre improntato alla qualità globale del servizio sanitario reso, cercando di rispettare gli obiettivi terapeutici inizialmente delineati. In prima istanza, deve essere costituita un'*équipe* multidisciplinare alla quale devono afferire un medico geriatra, un infermiere con specializzazione ed esperienza nel campo gerontologico e poi fisioterapisti, farmacisti, dietisti e psicoterapeuti. Generalmente, il medico geriatra ha la funzione di coordinare il team multidisciplinare, avvalendosi dell'ausilio fornito dal personale infermieristico circa il monitoraggio costante delle condizioni del paziente ricoverato. Il grado di riuscita degli interventi promossi dal team multidisciplinare viene a dipendere dall'efficacia comunicativa che si instaura tra le varie figure che costituiscono l'*équipe*, favorendo la condivisione delle informazioni e l'*update* dei piani di cura e dei trattamenti. Il trattamento del paziente geriatrico deve essere sempre incentrato sul paziente nella sua interezza e deve tendere a preservare l'indipendenza del paziente stesso, migliorandone la qualità di vita. Gli obiettivi terapeutici impostati devono inoltre essere chiari e realistici, facendo ricorso a pratiche di buona medicina fondata sulle evidenze e gestendo le condizioni specifiche del paziente (Stuck et al, 1993; Reuben et al, 2000).

Capitolo 3 - Gestione terapeutica e profilattica del rischio tromboembolico

3.1 Valutazione del rischio tromboembolico nei pazienti con fibrillazione atriale

I pazienti affetti da fibrillazione atriale devono ricevere un'accurata valutazione del rischio cardioembolico, al fine di prevenire eventi potenzialmente fatali come l'ictus ischemico. L'ictus rappresenta, a questo riguardo, una delle principali cause di morte a livello globale, colpendo quasi 800.000 individui ogni anno nei soli Stati Uniti d'America. La maggior parte degli ictus che si verificano sono imputabili a un evento ischemico piuttosto che a un evento emorragico e la prevalenza dell'ictus ischemico negli ultimi decenni tende a registrare un trend positivo, soprattutto nei Paesi a basso reddito e a medio reddito (Agadish & Kabra, 2019). Come detto, il principale fattore di rischio dell'ictus ischemico a derivazione cardioembolica è la fibrillazione atriale, che conferisce un rischio aumentato di ictus da 3 a 5 volte ed è responsabile di circa il 15 % - 20 % di tutti gli ictus. In particolar modo, i tassi di mortalità degli ictus correlati alla fibrillazione atriale risultano molto più alti rispetto a quelli non correlati alla fibrillazione atriale; l'evento fisiopatologico legato allo sviluppo dell'ictus cardioembolico deriva dai processi di stasi ematica a livello dell'atrio sinistro e nell'appendice atriale sinistra, in cui si assiste alla formazione di trombi atriali, che possono mobilitare e giungere al sistema arterioso del cervello. In questo contesto, i soggetti anziani appaiono vulnerabili in maniera più significativa a causa della commistione di più fattori legati all'età, alla relativa immobilità e alla presenza di eventuali comorbidità. Per tale ragione, la gestione del rischio cardioembolico in questa tipologia di pazienti deve vertere su un approccio multidisciplinare e integrato. A questo proposito, la stratificazione del rischio cardioembolico con i pazienti con fibrillazione atriale si può servire di particolari strumenti di valutazione, tra i quali il più utilizzato nella pratica clinica è il CHA₂DS₂-VASc score (Tiver et al, 2020; Siddiqi et al, 2021). Questo punteggio è stato proposto per la prima volta nella pratica clinica nel 2010, integrando il già precedente strumento di valutazione CHA₂DS₂. Tale strumento tiene conto dei seguenti fattori di rischio: insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione arteriosa, età maggiore o uguale ai 75

anni, diabete mellito, pregresso evento tromboembolico o ischemico, malattia vascolare, età compresa tra i 65 anni e i 74 anni e sesso del paziente. L'aver riportato un pregresso evento ischemico o tromboembolico o l'aver un'età maggiore o uguale a 75 anni comporta l'assegnazione di due punti per ciascuna voce, mentre per tutte le altre voci il punteggio assegnato è di un punto per ciascuna voce. Eseguita la somma di tutti i punti, un punteggio CHA₂DS₂-VASc maggiore o uguale a due nei pazienti maschi o maggiore o uguale a tre nelle pazienti femmine depone per un alto rischio di ictus ischemico e, per tale ragione, viene raccomandata l'esecuzione di una terapia anticoagulante. Quando invece tale punteggio è basso, ossia è pari a zero negli uomini e a uno nelle donne, l'anticoagulazione può non essere necessaria mentre è sempre indicata nei pazienti a rischio moderato o alto di ictus. Le raccomandazioni attuali di terapia anticoagulante basate sul punteggio CHA₂DS₂-VASc si basano sulle linee guida emanate dalla Società Europea di Cardiologia nel 2016 per la gestione della fibrillazione atriale e, sia le linee guida europee che le linee guida statunitensi, indicano che l'anticoagulazione può essere considerata anche per gli uomini con un punteggio di uno e per le donne con un punteggio di due. L'utilizzo degli anticoagulanti orali, salvo controindicazioni, deve essere invece sempre raccomandato negli uomini con un punteggio uguale o maggiore a due e nelle donne con un punteggio uguale o maggiore a tre. Il punteggio CHA₂DS₂-VASc non tiene tuttavia conto delle caratteristiche della fibrillazione atriale insorta nel paziente, tra cui le dimensioni dell'atrio sinistro e dell'appendice atriale sinistra nonché della forma e della presenza di trombi nell'atrio sinistro, tutti fattori che contribuiscono al meccanismo di insorgenza dell'ictus a partenza atriale (Tiver et al, 2020; Siddiqi et al, 2021). Inoltre, tale punteggio non distingue tra le varie tipologie possibili di fibrillazione atriale, in quanto è stato dimostrato che i pazienti affetti da fibrillazione atriale persistente soggiacciono a rischi significativamente più elevati di ictus o di attacco ischemico transitorio rispetto ai pazienti affetti da fibrillazione atriale parossistica. Un'altra limitazione del punteggio CHA₂DS₂-VASc è rappresentata dal fatto che viene conferito alle donne un punto in maniera slegata indipendente dall'età, nonostante il rischio di ictus ischemico dipenda strettamente dall'età anagrafica.

3.2 Anticoagulanti orali diretti (DOACs) e benefici clinici nei pazienti anziani

L'acronimo DOAC/DOACs sta a indicare in medicina i cosiddetti *Direct Oral AntiCoagulants*, ovvero gli anticoagulanti orali diretti, che rappresentano l'alternativa terapeutica principale agli anticoagulanti orali antagonisti della vitamina K, o VKA. Per molti decenni, gli anticoagulanti più comunemente utilizzati nella pratica clinica sono stati le eparine e i VKA. Mentre i VKA riducono la sintesi di alcuni enzimi (epossido reductasi) coinvolti nella coagulazione dipendenti dalla vitamina K, gli anticoagulanti orali diretti sono stati così denominati in quanto legano e riconoscono un fattore della coagulazione attivato in maniera diretta. La loro grande importanza in medicina è dovuta al minor rischio di interazioni farmacologiche e alla più grande maneggevolezza terapeutica rispetto ai VKA, mantenendo al contempo la stessa efficacia (Schwarb & Tsakiris, 2016). Il dabigatran etexilato è un DOAC che riconosce e lega in maniera reversibile la trombina, ossia il fattore secondo attivato della coagulazione; il dabigatran è un pro-farmaco che viene convertito nella forma attiva dal fegato e viene eliminato per l'80 % dal tessuto renale, pertanto è generalmente controindicato nei pazienti affetti da insufficienza renale. Il rivaroxaban è invece un DOAC che agisce inibendo direttamente il fattore di Stuart-Prower, ovvero il fattore decimo attivato della coagulazione; la sua azione farmacologica permette di ridurre indirettamente la formazione di trombi indotta dalla trombina e viene eliminato per via renale in una misura stimata del 33%. L'apixaban è un altro inibitore molto selettivo e reversibile del fattore decimo attivato della coagulazione e raggiunge le concentrazioni plasmatiche allo *steady state* in circa tre giorni quando viene assunto *bis in die*; la sua eliminazione avviene per circa il 25% - 27% attraverso le feci e le urine. L'edoxaban è un altro DOAC che viene somministrato una volta al giorno e che riesce a inibire in maniera rapida e altamente selettiva il fattore decimo attivato della coagulazione; l'edoxaban viene eliminato per via renale per circa il 50% della dose somministrata. Il betrixaban è invece l'ultimo DOAC introdotto nella pratica clinica negli Stati Uniti d'America e anch'esso espleta la sua azione biologica legando e inibendo in maniera altamente selettiva il fattore decimo attivato della coagulazione. Attualmente il betrixaban non ha ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio dall'Agenzia Italiana del Farmaco ma è approvato negli Stati Uniti per il trattamento della profilassi della trombosi venosa profonda negli adulti ospedalizzati in

stato critico che sono a rischio per complicanze di natura tromboembolica. Attualmente, tutti i DOAC perseguono l'indicazione terapeutica di ridurre il rischio di ictus ed embolia sistemica nei pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare o per la profilassi della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare (Schwarb & Tsakiris, 2016; Eikelboom & Weitz, 2023). La popolazione che più necessiterebbe della somministrazione degli anticoagulanti orali diretti è la popolazione geriatrica, la quale sta aumentando in tutto il mondo. Considerando che l'età è il principale fattore di rischio non modificabile per lo sviluppo della fibrillazione atriale e che essa concorre anche al rischio incrementato tromboembolico, lo studio ACONVENIENCE, pubblicato nel 2022, ha analizzato il profilo di efficacia e di sicurezza cliniche relativo alla somministrazione dei DOACs in una coorte di pazienti anziani con età pari o superiore a 75 anni, comparandoli all'efficacia del warfarin. Tale studio si è basato sulla registrazione di 27 dichiarazioni di consenso ottenute da esperti mondiali in anticoagulazione nei pazienti anziani e ha evidenziato che l'uso dei DOAC è raccomandato per la prevenzione dell'ictus nei pazienti anziani con fibrillazione atriale non valvolare rispetto ai VKA, in quanto caratterizzati da un profilo rischio-beneficio più favorevole. Inoltre, nei pazienti anziani particolarmente fragili e più esposti al rischio di cadute è raccomandabile la somministrazione dell'apixaban rispetto agli altri DOACs, in quanto ritenuto più sicuro. È stato anche sottolineato come la somministrazione dei DOACs nella popolazione geriatrica costituisca una sfida clinica degna di rilievo, in quanto si ha a che fare con pazienti spesso in regime polifarmacoterapeutico e con presenza di comorbidità (Bonanad et al, 2022). Per tale ragione si deve evitare il sottotrattamento e il sottodosaggio per non incorrere nelle complicanze tromboemboliche ma, allo stesso tempo, deve essere accuratamente soppesato il dosaggio dei DOAC stessi, per scongiurare un aumento del rischio di sanguinamento. Anche lo studio AVERROES, pubblicato nel 2015, ha confermato l'efficacia clinica dell'apixaban in pazienti grandi anziani con fibrillazione atriale (età maggiore o uguale agli 85 anni) che non potevano assumere il warfarin nella prevenzione del rischio di ictus; lo stesso studio ha anche evidenziato un riscontro di effetti avversi legati al sanguinamento molto contenuto nella popolazione, attestabile intorno al 4,7% sul totale (Ng et al, 2016).

3.3 Profilassi tromboembolica del paziente anziano con fibrillazione atriale

Come ribadito in precedenza, i soggetti affetti da fibrillazione atriale soggiacciono a un rischio notevolmente incrementato di sviluppare ictus embolici. Per tale ragione, viene sovente raccomandata l'anticoagulazione orale per prevenire tali eventi deleteri per la salute. A questo proposito, le maggiori linee guida americane ed europee di cardiologia suggeriscono la somministrazione di terapie anticoagulanti a base di antagonisti della vitamina K (VKA) o di anticoagulanti orali diretti (DOACs) in quanto il loro potere profilattico nei confronti dell'ictus è notevolmente superiore rispetto al non trattamento (Kirchhof et al, 2016). In generale, le linee guida suggeriscono la somministrazione della terapia anticoagulante in tutti i pazienti uomini con un punteggio CHA₂DS₂-VASc maggiore o uguale a due e in tutte le pazienti donne con un punteggio CHA₂DS₂-VASc maggiore o uguale a tre. Dato che l'età maggiore o uguale a 75 anni conferisce di per sé due punti e il sesso femminile conferisce un punto, la terapia anticoagulante è raccomandabile a tutti i pazienti con età uguale o superiore ai 75 anni, a prescindere dalla presenza o assenza di fattori di rischio aggiuntivi. Tale raccomandazione rientra nella classe Ia e vi è pertanto evidenza unanime che l'applicazione dell'intervento terapeutico apporti un vantaggio clinico manifesto e significativo al paziente trattato (Schäfer et al, 2020). Attualmente, la monoterapia antiaggregante antiplastrinica non viene adoperata per la prevenzione degli eventi ischemici ed embolici maggiori nei pazienti affetti da fibrillazione atriale indipendentemente dal rischio di ictus. Fino ad alcuni anni fa, invece, gli antiplastrinici, e dunque l'acido acetilsalicilico, venivano correntemente impiegati per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale in quanto ritenuti meno associabili ad un rischio aumentato di complicanze emorragiche, soprattutto nei pazienti anziani. In realtà, negli studi effettuati in soggetti con età uguale o superiore ai settant'anni in terapia antiplastrinica è stato riscontrato che la percentuale di sviluppare episodi di sanguinamento significativi sia più elevata rispetto a soggetti più giovani (Schäfer et al, 2020; McNeil et al, 2018). In particolar modo, nello studio BAFTA, pubblicato nel 2007, è emerso come il trattamento con acido acetilsalicilico nei pazienti anziani con età pari o superiore ai 75 anni non abbia indotto minori rischi di sanguinamento rispetto ai VKA, tenendo conto che questi ultimi hanno comunque manifestato un abbassamento del rischio di complicanze cardioemboliche (Mant et al, 2007). Per queste ragioni, la

somministrazione degli antiplastrinici e dell'acido acetilsalicilico non viene più raccomandata per la prevenzione dell'ictus nei soggetti anziani affetti da fibrillazione atriale, in quanto i rischi superano di gran lunga i benefici (Schäfer et al, 2020). Considerato che la monoterapia antiplastrinica non è più utilizzata per prevenire i fenomeni di cardioembolismo da fibrillazione atriale nei soggetti anziani, le classi farmacologiche di anticoagulanti orali correntemente utilizzate sono rappresentate dagli antagonisti della vitamina K e dagli anticoagulanti orali diretti. Negli ultimi anni, tranne che nei casi di fibrillazione atriale in pazienti valvulopatici, l'utilizzo degli anticoagulanti orali diretti ha soppiantato gradualmente l'utilizzo dei VKA, attraverso delle evidenze emerse da studi clinici controllati randomizzati di comparazione e da meta-analisi. Prendendo in esame il dabigatran, che agisce come inibitore diretto e reversibile della trombina, dallo studio RE-LY, pubblicato nel 2009, è risultato come la somministrazione *bis in die* di 150 mg per dose abbia ridotto il rischio di ictus o di embolia sistemica negli anziani fino al 33%, determinando però un rischio non trascurabile di sanguinamenti maggiori. Alla dose di 110 mg *bis in die*, il dabigatran ha invece comportato una riduzione del tasso di sanguinamenti maggiori del 20% rispetto ai VKA. Attualmente, in accordo con le disposizioni emanate dall'Agenzia Italiana del Farmaco, la somministrazione del dabigatran etexilato viene riservata ai pazienti con fibrillazione atriale a rischio medio e alto di sviluppare ictus ed embolia sistemica, in presenza di uno o più fattori di rischio aggiuntivi (Connolly et al, 2009; AIFA, 2024). Per quanto riguarda invece l'apixaban, che è un inibitore diretto e reversibile del fattore decimo attivato della coagulazione, lo studio ARISTOTLE, pubblicato nel 2011, ha messo in luce una riduzione del rischio di ictus o di embolia sistemica del 21% e del rischio di sanguinamenti maggiori del 31% rispetto ai VKA. Considerando la sola popolazione anziana con un'età pari o superiore ai 75 anni, la riduzione dei sanguinamenti maggiori è risultata ancora più elevata, sfiorando la percentuale del 36%. Tale studio ha dunque sottolineato il beneficio clinico netto per i pazienti anziani nell'utilizzo dell'apixaban rispetto al warfarin (Granger et al, 2011). Lo studio ROCKET-AF, pubblicato nel 2011 sulla rivista scientifica *New England Journal of Medicine*, si è invece concentrato nell'analizzare l'efficacia clinica del rivaroxaban, un inibitore diretto e selettivo del fattore decimo attivato della coagulazione, comparandola a quella dei VKA. Nella popolazione anziana inclusa nello studio è stato evidenziato che il rivaroxaban si è dimostrato tanto efficace nella prevenzione dell'ictus o dell'embolia

sistemica quanto il warfarin con un profilo di sicurezza comparabile ai VKA anche per quanto riguarda il rischio di sanguinamenti maggiori (Patel et al, 2011). Infine, per quanto riguarda l'edoxaban, che è un'altro inibitore diretto e reversibile del fattore decimo attivato della coagulazione, il principale studio sulla sua efficacia clinica è stato realizzato nel progetto ENGAGE-AF, pubblicato nel 2013. Al dosaggio giornaliero di 60 mg di edoxaban, è emersa un'efficacia comparabile ai VKA nella prevenzione dell'ictus o dell'embolia sistemica, con una riduzione aggiuntiva di sanguinamenti maggiori del 20%, sempre rispetto ai VKA. La potenza significativa di questo studio relativa alla popolazione anziana è maggiormente avvalorata dal fatto che il 40% dei pazienti coinvolti aveva un'età pari o superiore ai 75 anni e che l'età non ha influenzato il dosaggio di edoxaban. Pertanto, lo studio ENGAGE-AF ha messo in luce un beneficio clinico netto per i pazienti di età pari o superiore ai 75 anni a favore di edoxaban, comprovato principalmente dalla riduzione assai significativa del rischio di sanguinamenti maggiori (Giugliano et al, 2013). Globalmente, sembra dunque che la somministrazione degli anticoagulanti orali diretti nei pazienti anziani con fibrillazione atriale non valvolare per la prevenzione del rischio di ictus e di embolia sistemica sia maggiormente raccomandabile rispetto alla somministrazione dei VKA. I benefici aggiuntivi maggiori sarebbero a carico dell'apixaban (Eliquis®) e del dabigatran (Pradaxa®) a pieno dosaggio per la prevenzione dell'ictus; quest'ultimo però deve essere somministrato con grande oculatezza in pazienti grandi anziani a causa di un rischio non trascurabile di sanguinamento. Nel complesso, inoltre, sia l'apixaban che l'edoxaban (Lixiana®) hanno presentato un rischio inferiore di sanguinamento maggiore nei pazienti anziani rispetto alle popolazioni non speciali incluse nello studio. Il vantaggio principale derivante dalla somministrazione dei DOAC rispetto ai VKA risiede nella riduzione statisticamente rilevante del rischio di emorragia intracranica fino al 52% mentre lo svantaggio principale è dato dall'aumento del rischio di sanguinamenti gastrointestinali, i quali sono comunque controbilanciati da un rapporto benefici-rischi a favore dei benefici delle complicanze potenzialmente fatali della fibrillazione atriale (Schäfer et al, 2020; Ruff et al, 2014). Rispetto ai VKA, i DOACs soggiacciono inoltre a un grado di interazione farmacometabolica minore e non richiedono il monitoraggio costante e periodico dell'INR. La controindicazione all'impiego dei DOACs dove è invece preferita la

somministrazione dei VKA riguarda i pazienti con valvole cardiache meccaniche o con stenosi mitralica grave (Salih et al, 2021).

3.4 Profilassi tromboembolica con i DOACs nel paziente anziano con fibrillazione atriale e altre patologie concomitanti

In generale, le indicazioni terapeutiche per ciascun anticoagulante orale diretto sono comparabili. In particolar modo, gli inibitori diretti del fattore decimo attivato della coagulazione, ossia il rivaroxaban, l'apixaban e l'edoxaban e l'inibitore diretto del fattore secondo attivato della coagulazione ovvero il dabigatran, sono utilizzabili per ridurre il rischio di ictus e di embolia nella fibrillazione atriale non valvolare; allo stesso modo possono essere utilizzati nella profilassi della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare. Accade spesso che i pazienti affetti da fibrillazione atriale manifestino al contempo una cardiopatia su base valvolare e ciascuna di queste condizioni contribuisce all'aumento del rischio tromboembolico. Uno dei maggiori criteri di esclusione dell'utilizzo degli anticoagulanti orali diretti è quello della presenza di fibrillazione atriale valvolare, ossia della presenza di una valvola cardiaca protesica meccanica o di una condizione di stenosi mitralica grave. A questo proposito, lo studio RE-ALIGN, pubblicato nel 2013 sulla rivista *New England Journal of Medicine*, ha evidenziato la controindicazione assoluta degli anticoagulanti orali diretti nei pazienti portatori di valvole cardiache meccaniche (Eikelboom et al, 2013). In queste categorie di pazienti, la terapia anticoagulante si basa quasi esclusivamente sull'impiego degli anticoagulanti orali inibitori della vitamina K, in accordo con le linee guida delle società americane di cardiologia. Nonostante lo studio RE-ALIGN abbia sancito la controindicazione all'impiego degli anticoagulanti orali diretti in pazienti con fibrillazione atriale valvolare, non vi è comunque unanimità scientifica sulla definizione univoca di fibrillazione atriale valvolare. Difatti vi è un crescente interesse da parte delle società di cardiologia nello studiare l'utilizzo dei DOACs in pazienti con valvole bioprotesiche. A questo proposito, un recente studio pubblicato nel 2021 sulla rivista statunitense *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, ha messo in luce l'efficacia clinica dell'edoxaban, comparata al warfarin nella prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti

sottoposti a intervento di sostituzione o riparazione bioprotesica della valvola aortica o della valvola mitrale (Shim et al, 2023). Per quanto riguarda le comorbidità, i pazienti anziani affetti da fibrillazione atriale sono spesso interessati anche da condizioni molto comuni, quali l'insufficienza epatica, l'insufficienza renale e un basso peso corporeo. Per quanto riguarda i pazienti con scompenso epatico, essi soggiacciono a un rischio incrementato sia di eventi trombotici sia di complicanze emorragiche, dal momento che il tessuto epatico si occupa anche della produzione e riversamento in circolo dei fattori della coagulazione e di altre molecole coinvolte nel processo di emostasi. Tra tutti gli anticoagulanti orali diretti, l'apixaban è il farmaco più dipendente dal metabolismo epatico per la sua farmacocinetica di eliminazione, in quanto viene escreto per il 75% per mezzo dei processi biotrasformativi del fegato. Il betrixaban e il dabigatran presentano invece una dipendenza farmacocinetica inferiore nei confronti del fegato mentre il rivaroxaban e l'edoxaban vertono sul fegato per gran parte del loro processo di eliminazione dall'organismo, pari al 65% per il rivaroxaban e al 50% per l'edoxaban (Chen et al, 2020). Per tale ragione, bisognerebbe porre un'attenzione rigorosa alla somministrazione degli anticoagulanti orali diretti nei pazienti affetti da insufficienza epatica e, allo scopo, potrebbe essere utile integrare il sistema di classificazione Child-Pugh, per delimitare la coorte di pazienti potenzialmente eleggibili alla terapia con i DOACs. In generale, il dabigatran, l'apixaban e l'edoxaban possono essere usati con moderazione nei pazienti con scompenso epatico non grave mentre tutti i DOACs sono controindicati quando si è in presenza di un'insufficienza epatica grave; in quest'ultimo caso la terapia anticoagulante nella prevenzione degli episodi ischemici maggiori in pazienti affetti da fibrillazione atriale si basa sull'impiego del warfarin (Steffel et al, 2018). Poiché, allo stato attuale, non vi sono ancora linee guida ben precise e particolareggiate sull'impiego degli anticoagulanti orali diretti in pazienti affetti da insufficienza epatica da moderata a grave, risulta molto importante monitorare costantemente il paziente sulla base dei suoi valori ematici. A questo proposito, la classificazione di Child-Pugh permette di determinare i livelli di bilirubina e di albumina nel sangue, nonché di ricavare l'indice INR della coagulazione e di saggiare un eventuale stato di ascite o di encefalopatia (Chen et al, 2020). Per quanto riguarda i pazienti con insufficienza renale cronica, va precisato che la malattia renale cronica espone, così come l'insufficienza epatica, a un rischio incrementato di eventi avversi di natura

tromboembolica o emorragica. Generalmente, si procede alla somministrazione dei VKA, e dunque del warfarin, in pazienti affetti da insufficienza renale di grado significativo, portando a delle incertezze nell'eventuale somministrazione dei DOACs. Tra tutti gli anticoagulanti orali diretti, il dabigatran è il farmaco che maggiormente si appoggia al tessuto renale per la sua eliminazione che è pari all'80 % mentre il betrixaban e l'apixaban sono i farmaci che meno utilizzano la via di eliminazione renale per la propria escrezione; l'edoxaban e il rivaroxaban fanno invece capo all'eliminazione renale rispettivamente per il 50% e per il 35%. Per queste ragioni, un'eventuale terapia a base di anticoagulanti orali diretti nei pazienti anziani affetti da fibrillazione atriale non può prescindere da una preliminare attenta valutazione della funzionalità renale del paziente, che deve essere monitorata almeno una volta all'anno. L'equazione di Cockcroft-Gault permette di stimare la clearance della creatinina, la quale è un indice affidabile della funzionalità renale, e da questa possono essere messi in atto gli aggiustamenti della dose dei farmaci anticoagulanti (Chen et al, 2020; Shahbaz & Gupta, 2023). In questo contesto, l'apixaban, che come si è detto è uno dei farmaci anticoagulanti orali diretti che meno intacca il rene per la sua eliminazione, viene raccomandato a una dose ridotta quando la clearance della creatinina è compresa tra 15 ml/min e 30 ml/min; le società europee di cardiologia consigliano di evitare del tutto l'apixaban quando la clearance della creatinina è inferiore ai 15 ml/min e di mantenere il dosaggio standard quando invece tale parametro supera i 30 ml/min. Poiché, dunque, l'apixaban si dimostra un farmaco relativamente sicuro nei pazienti affetti da insufficienza renale grave, si dovrebbe preferire la somministrazione di tale farmaco al warfarin, in quanto quest'ultimo è associato a un maggior rischio di sanguinamento (Steffel et al, 2018; Chokesuwattanaskul et al, 2018). Per quanto riguarda l'edoxaban, uno studio *post hoc* del trial ENGAGE-AF ha dimostrato la sua relativa sicurezza nei pazienti caratterizzati da insufficienza renale lieve-moderata e, pertanto, in questi casi può costituire un'alternativa valida al warfarin (Chen et al, 2020). Per quanto riguarda invece il rivaroxaban (XARELTO®), il riassunto delle caratteristiche del prodotto emanato dall'Agenzia Italiana del Farmaco raccomanda la somministrazione di 15 mg una volta al giorno nei pazienti con compromissione renale moderata o grave, per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. Quando la dose raccomandata è invece di 10 mg una volta al giorno, non sono necessari aggiustamenti della dose, così come non sono necessari aggiustamenti della

dose nei pazienti con una compromissione renale di grado lieve, ossia con una clearance della creatinina compresa tra i 50 ml/min e gli 80 ml/min (AIFA, 2024). Per quanto riguarda invece il betrixaban, al momento non vi sono ancora raccomandazioni ufficiali sulla sua somministrazione in quanto non sono stati ancora pubblicati degli studi che valutino la sua azione farmacologica nei pazienti affetti da insufficienza renale di grado moderato o severo. Alcuni studi del settore indicano che spesso i pazienti nefropatici ricevono un dosaggio inappropriato di anticoagulanti orali diretti per la prevenzione dell'ictus e del tromboembolismo venoso, sperimentato soprattutto sotto forma di sottodosaggio. Ne deriva il fatto che il sottodosaggio dell'anticoagulante orale può esporre il paziente a un rischio incrementato di complicanze trombotiche e, per tale ragione, bisogna ponderare preliminarmente tutte le caratteristiche cliniche del paziente nonché i meccanismi farmacologici e di interazione farmacologica che contraddistinguono il DOAC da utilizzare. In ultima analisi, si può affermare che tutti gli anticoagulanti orali diretti si dimostrano efficaci nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica di grado moderato, mentre il dabigatran e il rivaroxaban devono ricevere un aggiustamento della dose in caso di insufficienza renale grave (Chen et al, 2020). Sempre in relazione ai pazienti nefropatici, appare opportuno tenere traccia del peso corporeo dei pazienti stessi poiché in questi casi la funzionalità renale può essere sovrastimata a causa della minore massa muscolare. Tenendo presente che i pazienti con basso peso corporeo sono più predisposti a esiti avversi per la salute rispetto a soggetti con peso normale, i DOACs che sono maggiormente raccomandati con riduzioni della dose per la prevenzione dell'ictus in soggetti con fibrillazione atriale non valvolare sono l'apixaban e l'edoxaban; il dabigatran invece dovrebbe essere non considerato a prescindere nei pazienti sottopeso a causa della sua aumentata esposizione sistemica. In generale, nonostante la condizione di sottopeso influisca sulla farmacocinetica degli anticoagulanti orali diretti, generalmente essi si dimostrano comunque più efficaci e sicuri del warfarin (Chen et al, 2020; Lee et al, 2019). Una revisione sistematica della letteratura pubblicata nel 2018 ha inoltre sottolineato un altro aspetto interessante relativo alla co-somministrazione dei DOACs e dell'amiodarone nei pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare. Tale combinazione non è casuale in quanto i DOACs sono dei substrati della glicoproteina P e del CYP3A4, i quali enzimi sono a loro volta inibiti dall'amiodarone. Prendendo come riferimento gli esiti clinici maggiori come l'ictus o l'embolia sistemica, la revisione della

letteratura ha messo in luce che la co-somministrazione di queste categorie di farmaci è in ultima analisi sicura e non sembra influenzare né il profilo di efficacia né quello di sicurezza dei pazienti affetti da fibrillazione atriale (Lupercio et al, 2018).

3.5 Gestione degli episodi di sanguinamento nei pazienti in terapia con i DOACs

Gli anticoagulanti orali diretti hanno un'indicazione primaria nella terapia di prima linea del rischio cardioembolico connesso alla fibrillazione atriale non valvolare e nella prevenzione delle recidive di tromboembolia venosa non associata a neoplasie. Come descritto in precedenza, questa categoria di farmaci è gravata da un tasso di complicanze significativamente più ridotto rispetto agli anticoagulanti antagonisti della vitamina K mentre l'efficacia nella prevenzione degli eventi tromboembolici risulta grossomodo comparabile. Nonostante ciò, i sanguinamenti nei pazienti che stanno ricevendo una terapia anticoagulante a base di DOACs non sono trascurabili sul piano statistico e sono stimati in circa 5 ogni 100 individui che li stanno assumendo (Heubner et al, 2023). Il dabigatran in particolar modo è associato a un numero maggiore di reazioni avverse ai farmaci rispetto ad altri DOACs come l'apixaban e l'edoxaban, forse a causa della sua eliminazione principalmente a carico del sistema renale. I pazienti che assumono il dabigatran in maniera continuativa possono sperimentare episodi di sanguinamento sotto forma di epistassi o di stitlicidio ematico da ulcerazione gastrointestinale; poiché questi ultimi eventi possono persistere sul piano clinico, la gestione degli episodi di sanguinamento nei pazienti che stanno assumendo gli anticoagulanti orali diretti può risultare particolarmente impegnativa (Heubner et al, 2023; Lavallo et al, 2022). A differenza degli altri anticoagulanti, la concentrazione degli anticoagulanti orali diretti nel sangue non è facilmente rilevabile nei test di laboratorio convenzionali come il tempo di trombina e il tempo di tromboplastina parziale attivata. Il gold standard per la quantificazione dei DOACs consiste nella spettrometria di massa ma sebbene questa tecnica sia altamente sensibile e specifica, essa è comunque gravata dagli alti costi e dall'impossibilità di essere eseguita rapidamente in tutti i centri ospedalieri. Per tale ragione, lo standard clinico per il rilevamento del dabigatran nel sangue consiste nella

quantificazione dell'attività anti-Xa e nella misurazione del cosiddetto dTT; adoperando delle curve di calibrazione specifica è poi possibile risalire alla concentrazione plasmatica dei DOACs a partire dall'attività enzimatica anti-Xa (Heubner et al, 2023; Becker et al, 2011). Va tenuto in debita considerazione che, normalmente, l'ottenimento dell'attività enzimatica anti-Xa e del dTT richiede almeno un'ora di tempo e dunque il processo decisionale sull'esecuzione della terapia non può prescindere da questo dato. Riferendosi sempre al dabigatran, se si ritiene che la sua concentrazione plasmatica nel sangue del paziente abbia raggiunto dei valori eccedenti e che dunque il rischio di eventi emorragici sia significativo, è possibile intervenire ripristinando l'attività del fattore secondo attivato della coagulazione o favorendo l'annullamento dell'attività farmacologica esercitata dal dabigatran. Per l'inversione diretta dell'azione biologica del dabigatran e dei DOACs sono attualmente disponibili due soluzioni antidotali, note come idarucizumab e andexanet alfa (Heubner et al, 2023). L'idarucizumab (PRAXBIND®) è un frammento di anticorpo monoclonale umanizzato di topo che lega il dabigatran libero ed è attualmente disponibile sotto forma di soluzione refrigerata in flaconcini monouso da 2,5 grammi, da somministrare in un intervallo di tempo breve di 15 minuti. A questo proposito, lo studio REVERSE AD, pubblicato nel 2017, ha messo in luce il beneficio clinico derivante dalla somministrazione dell'idarucizumab nel favorire l'inversione biologica dell'attività del dabigatran, con un numero di effetti collaterali mantenuto basso. Tuttavia, è da segnalare che potrebbe verificarsi un deleterio effetto del dabigatran dopo 18 - 30 ore dalla somministrazione dell'idarucizumab e tale evenienza è più frequente nei pazienti nefropatici, che presentano una clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min (Pollack et al, 2017; Stone et al, 2021). L'andexanet alfa (ONDEXXYA®) consiste invece in una forma ricombinante inattiva della proteina del fattore decimo attivato umano, che si va a legare a tutti i farmaci con attività anti-Xa. Attualmente, tale farmaco risponde all'indicazione terapeutica di favorire l'inversione di emorragie potenzialmente letali in pazienti che stanno ricevendo terapie a base di rivaroxaban ed apixaban, mediante la somministrazione di fiale da 200 mg. I pazienti per i quali si ritiene siano stati somministrati dosaggi eccedenti di rivaroxaban o di apixaban, viene raccomandato lo schema terapeutico ad alto dosaggio dell'andexanet alfa, che prevede il carico di un bolo iniziale di 800 mg seguito da un'infusione più lenta di 8 mg al minuto nell'arco di due ore. A questo proposito, lo studio ANNEXA-4, pubblicato nel 2016 sulla rivista *New England*

Journal of Medicine, ha confermato l'elevata efficacia clinica di tale soluzione antidotale, capace di arrestare i fenomeni di sanguinamento maggiore nell'82 % di tutti i pazienti coinvolti nello studio stesso (Heubner et al, 2023). L'idarucizumab e l'andexanet alfa sono due farmaci antidotali che hanno ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio in tempi molto recenti e, per tale ragione, sono necessari ulteriori studi che comparino l'efficacia di questi farmaci a soluzioni anti-emorragiche adoperate nella prassi clinica standard, come il complesso protrombinico umano. In generale, questi due farmaci andrebbero somministrati solo in caso di sanguinamenti potenzialmente letali in pazienti con concentrazioni plasmatiche critiche di DOACs molto elevate, desumibili clinicamente oppure misurate mediante test specifici di laboratorio. Inoltre, nel management degli episodi di sanguinamento conseguenti alla somministrazione dei DOACs, andrebbe tenuto in debito conto il carico farmacologico di altri farmaci che possono influire sugli episodi di sanguinamento, come gli antinfiammatori non steroidei, gli antiaggreganti piastrinici e gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina. Anche altre condizioni come l'ipocalcemia, l'acidosi e l'ipotermia possono inoltre favorire un aumento del rischio di sanguinamento. Per tale ragione, la diagnosi e il trattamento ottimali per i pazienti in terapia con i DOACs che presentano un episodio di sanguinamento acuto devono ricevere ulteriori conferme e validazioni da nuovi trial clinici controllati randomizzati e possibilmente da meta-analisi. Ciò detto, sebbene siano disponibili i due *reversal agents* succitati, il loro utilizzo clinico sarebbe da riservare a situazioni critiche di sanguinamento dopo valutazione attenta da un medico internista specialista della coagulazione (Heubner et al, 2023; Kaide & Gulseth, 2020).

3.6 Prospettive future: gli inibitori del fattore XIa della coagulazione

La terapia anticoagulante orale rappresenta il trattamento cardine per la prevenzione del rischio cardioembolico nei pazienti affetti da fibrillazione atriale e, sebbene contribuisca ad abbassare notevolmente tale rischio, allo stesso tempo può esporre il paziente ad un aumento del rischio di sanguinamento. Per tale ragione nuovi filoni di ricerca scientifica si stanno dirigendo nell'analisi del profilo di efficacia e di sicurezza conseguente all'inibizione biologica del fattore undicesimo della coagulazione e del fattore undicesimo attivato della coagulazione, dal momento che tali fattori svolgono un ruolo più limitato

nel processo emostatico. Il principio razionale alla base del possibile impiego di questo farmaco è relativo al fatto che si potrebbe dunque contare su un farmaco anticoagulante che riduca da un lato e con successo il possibile sviluppo di trombi e che dall'altro non sortisca un aumento del rischio di sanguinamento (Harrington et al, 2023; Hsu et al, 2021). L'intuizione alla base del possibile impiego di farmaci anti-XIIa si poggia su una solida comprensione biologica del ruolo espletato dal fattore undicesimo della coagulazione nel contesto dell'emostasi. Difatti, gli anticoagulanti orali attualmente disponibili espletano i loro effetti biologici sia sulle forme attive della trombina (da parte del dabigatran e del warfarin) sia sulle forme attive del fattore decimo attivato della coagulazione (da parte del warfarin, del rivaroxaban, dell'apixaban e dell'edoxaban). Sia la trombina che la forma attivata del fattore decimo della coagulazione concorrono però alla riuscita della via comune della coagulazione, svolgendo un ruolo di primaria importanza sia nella formazione dei trombi patologici sia nella capacità da parte dell'organismo di formare un *blood clot* in risposta al sanguinamento. Per tale ragione, nonostante tali farmaci siano efficaci nel prevenire la formazione di trombi patologici, allo stesso modo essi possono compromettere la fisiologica capacità dell'organismo di espletare il processo emostatico (Harrington et al, 2023; Hsu et al, 2021). Al contrario, il fattore undicesimo attivato della coagulazione svolge un ruolo minore nel raggiungimento del processo emostatico, in quanto si rende essenziale per la crescita e la stabilizzazione del trombo. Dunque, l'azione biologica di inibizione sul fattore undicesimo attivato della coagulazione consentirebbe una giusta profilassi per la formazione di trombi patologici e allo stesso tempo si potrebbero minimizzare i rischi intrinseci di sanguinamento. Se, dunque, gli studi sull'inibizione biologica di questo fattore producessero dei risultati incoraggianti, si riuscirebbe a somministrare il primo anticoagulante capace di separare con un netto distacco la riuscita della profilassi dello sviluppo tromboembolico dall'aumento del rischio di sanguinamento conseguente alla somministrazione dell'anticoagulante stesso (Harrington et al, 2023). Allo stato attuale vi sono dei trials clinici giunti in fase due che stanno saggiando il profilo di efficacia degli inibitori del fattore undicesimo attivato della coagulazione in una varietà di condizioni patologiche, tra cui la prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale, in pazienti infartuati e in pazienti che hanno appena subito un ictus di natura non embolica. Sono in fase di sperimentazione sia delle terapie anticorpali che inibiscono direttamente il fattore

undicesimo attivato con dei farmaci sperimentali noti come osocimab e abelacimab, sia degli oligonucleotidi antisense che riducono le concentrazioni del fattore undicesimo non ancora attivato. Altre piccole molecole, come l'asundexian e il milvexian, sono invece in fase di sperimentazione clinica dove i farmaci sono somministrati per via orale una o due volte al giorno, il che potrebbe comportare una maggiore aderenza alla terapia soprattutto in caso di pazienti anziani o grandi anziani. (Harrington et al, 2023; Verhamme et al, 2021; Weitz et al, 2020). In questo contesto, lo studio PACIFIC-AF, pubblicato recentemente nel 2022 sulla rivista *Lancet*, ha comparato la terapia orale con asundexian rispetto ad apixaban per un periodo di 12 settimane, per la prevenzione dell'ictus in pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare. Lo studio, che ha coinvolto una coorte di 755 pazienti con un'età media di 73,7 anni, ha evidenziato un rischio nel tasso di insorgenza di qualsiasi evento avverso sovrapponibile per l'asundexian e per l'apixaban (Piccinni et al, 2022). Poiché i risultati emersi dagli studi preclinici e dagli studi clinici sugli inibitori biologici del fattore XI e del fattore XIa della coagulazione sono molto incoraggianti, si attendono dunque necessari studi di fase tre più ampi per valutare il potenziale terapeutico di questa classe di farmaci come anticoagulanti del futuro.

Capitolo 4 - Conclusioni

La gestione della fibrillazione atriale nei pazienti anziani e nei pazienti grandi anziani costituisce oggi una sfida clinica complessa e multidisciplinare, che deve richiedere un'attenzione particolare alla fragilità del paziente, alla sua possibile polifarmacoterapia e a un'oculata impostazione della profilassi tromboembolica. La fibrillazione atriale concorre notevolmente ad incrementare il rischio di ictus e di altre complicanze tromboemboliche, per cui la piena comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base della fibrillazione atriale, come i processi fibrotici atriali disregolati, appare fondamentale per sviluppare poi delle strategie terapeutiche efficaci in tal senso. Questa categoria speciale di pazienti rientra nella condizione della fragilità, ossia in una particolare vulnerabilità agli stress fisiologici e alle complicanze mediche che possono derivare dalla somministrazione di una terapia farmacologica o dall'esecuzione di un intervento chirurgico. In questo senso il trattamento per la profilassi cardioembolica nel paziente grande anziano non può non tener conto dell'alto rischio di interazioni farmacologiche e di complicazioni legate al trattamento anticoagulante stesso. Per tale ragione, la gestione idonea della polifarmacoterapia e la ricerca del *deprescribing* è cruciale per antagonizzare i rischi e ottimizzare i benefici della terapia anticoagulante in questi pazienti. Attualmente, i regimi terapeutici di tromboprolifassi nei pazienti anziani con fibrillazione atriale non valvolare prevedono il largo utilizzo degli anticoagulanti orali diretti, altrimenti noti come DOACs, che hanno migliorato in maniera significativa il rapporto rischio-beneficio rispetto agli antagonisti della vitamina K. Difatti, come emerso da svariati studi clinici controllati randomizzati e da meta-analisi, l'utilizzo dei DOACs va incoraggiato nei pazienti anziani con fibrillazione atriale per scongiurare il rischio cardioembolico, in quanto sono caratterizzati da un profilo di maneggevolezza clinica maggiore rispetto ai VKA, nonché da una maggiore sicurezza globale. Nonostante ciò, si deve tenere in considerazione l'eventuale aggiustamento di dosaggio nei pazienti anziani con funzionalità renale inficiata o con scompenso epatico, per evitare il rischio di complicanze. Il rischio di sanguinamenti che può derivare dalla somministrazione continuativa degli anticoagulanti orali diretti può comunque essere tenuto efficacemente sotto controllo facendo ricorso a strumenti farmacologici che funzionano come *reversal agents*, nonché valutando *in toto* la terapia farmacologica globale assunta dal paziente. In questo senso, l'applicazione delle linee guida più recenti

in materia e la ricerca farmacologica che procede a reperire nuovi bersagli biologici per le terapie anticoagulanti, come il fattore XIa della coagulazione, possono contribuire in maniera significativa a ridurre il rischio di ictus e di tromboembolismo nei pazienti grandi anziani affetti da fibrillazione atriale, migliorando globalmente la loro qualità di vita.

Bibliografia e sitografia

1. Abdulla, J., & Nielsen, J. R. (2009). Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis. In *Europace* (Vol. 11, Issue 9, pp. 1156–1159). Oxford University Press (OUP).
2. Abe, N., Kakamu, T., Kumagai, T., Hidaka, T., Masuishi, Y., Endo, S., Kasuga, H., & Fukushima, T. (2020). Polypharmacy at admission prolongs length of hospitalization in gastrointestinal surgery patients. In *Geriatrics & Gerontology International* (Vol. 20, Issue 11, pp. 1085–1090). Wiley.
3. Agadish, P. S., & Kabra, R. (2019). Stroke Risk in Atrial Fibrillation: Beyond the CHA2DS2-VASc Score. In *Current Cardiology Reports* (Vol. 21, Issue 9). Springer Science and Business Media LLC.
4. Alonso, A., Krijthe, B. P., Aspelund, T., Stepas, K. A., Pencina, M. J., Moser, C. B., Sinner, M. F., Sotoodehnia, N., Fontes, J. D., Janssens, A. C. J. W., Kronmal, R. A., Magnani, J. W., Wittteman, J. C., Chamberlain, A. M., Lubitz, S. A., Schnabel, R. B., Agarwal, S. K., McManus, D. D., Ellinor, P. T., ... Benjamin, E. J. (2013). Simple Risk Model Predicts Incidence of Atrial Fibrillation in a Racially and Geographically Diverse Population: the CHARGE-AF Consortium. In *Journal of the American Heart Association* (Vol. 2, Issue 2). Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
5. Andersen, J. H., Andreasen, L., & Olesen, M. S. (2020). Atrial fibrillation—a complex polygenetic disease. In *European Journal of Human Genetics* (Vol. 29, Issue 7, pp. 1051–1060). Springer Science and Business Media LLC.
6. Becker, R. C., Yang, H., Barrett, Y., Mohan, P., Wang, J., Wallentin, L., & Alexander, J. H. (2011). Chromogenic laboratory assays to measure the factor Xa-inhibiting properties of apixaban—an oral, direct and selective factor Xa inhibitor. In *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* (Vol. 32, Issue 2, pp. 183–187). Springer Science and Business Media LLC.
7. Bonanad, C., Formiga, F., Anguita, M., Petidier, R., & Gullón, A. (2022). Oral Anticoagulant Use and Appropriateness in Elderly Patients with Atrial Fibrillation in Complex Clinical Conditions: ACONVENIENCE Study. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 11, Issue 24, p. 7423). MDPI AG.

8. Brundel, B. J. J. M., Ai, X., Hills, M. T., Kuipers, M. F., Lip, G. Y. H., & de Groot, N. M. S. (2022). Atrial fibrillation. In *Nature Reviews Disease Primers* (Vol. 8, Issue 1). Springer Science and Business Media LLC.
9. Chao, T.-F., Potpara, T. S., & Lip, G. Y. H. (2024). Atrial fibrillation: stroke prevention. In *The Lancet Regional Health - Europe* (Vol. 37, p. 100797). Elsevier BV.
10. Chen, A., Stecker, E., & A. Warden, B. (2020). Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. In *Journal of the American Heart Association* (Vol. 9, Issue 13). Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
11. Chokesuwattanaskul, R., Thongprayoon, C., Tanawuttiwat, T., Kaewput, W., Pachariyanon, P., & Cheungpasitporn, W. (2018). Safety and efficacy of apixaban versus warfarin in patients with end-stage renal disease: Meta-analysis. In *Pacing and Clinical Electrophysiology* (Vol. 41, Issue 6, pp. 627–634). Wiley.
12. Conen, D., Ridker, P. M., Everett, B. M., Tedrow, U. B., Rose, L., Cook, N. R., Buring, J. E., & Albert, C. M. (2010). A multimarker approach to assess the influence of inflammation on the incidence of atrial fibrillation in women. In *European Heart Journal* (Vol. 31, Issue 14, pp. 1730–1736). Oxford University Press (OUP).
13. Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S., Eikelboom, J., Oldgren, J., Parekh, A., Pogue, J., Reilly, P. A., Themeles, E., Varrone, J., Wang, S., Alings, M., Xavier, D., Zhu, J., Diaz, R., Lewis, B. S., Darius, H., Diener, H.-C., Joyner, C. D., & Wallentin, L. (2009). Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. In *New England Journal of Medicine* (Vol. 361, Issue 12, pp. 1139–1151). Massachusetts Medical Society.
14. Dovjak, P. (2012). Tools in polypharmacy. In *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* (Vol. 45, Issue 6, pp. 468–472). Springer Science and Business Media LLC.
15. Dovjak, P. (2022). Polypharmacy in elderly people. In *Wiener Medizinische Wochenschrift* (Vol. 172, Issues 5–6, pp. 109–113). Springer Science and Business Media LLC.

16. Dzeshka, M. S., Lip, G. Y. H., Snezhitskiy, V., & Shantsila, E. (2015). Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 66, Issue 8, pp. 943–959). Elsevier BV.
17. Eikelboom, J. W., & Weitz, J. I. (2023). Direct Oral Anticoagulants in the Very Elderly. In *Thrombosis and Haemostasis* (Vol. 123, Issue 04, pp. 377–379). Georg Thieme Verlag KG.
18. Eikelboom, J. W., Connolly, S. J., Brueckmann, M., Granger, C. B., Kappetein, A. P., Mack, M. J., Blatchford, J., Devenny, K., Friedman, J., Guiver, K., Harper, R., Khder, Y., Lobmeyer, M. T., Maas, H., Voigt, J.-U., Simoons, M. L., & Van de Werf, F. (2013). Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. In *New England Journal of Medicine* (Vol. 369, Issue 13, pp. 1206–1214). Massachusetts Medical Society.
19. Fragile - significato ed etimologia - Vocabolario. (2024) (Internet) Treccani. Disponibile su: <https://www.treccani.it/vocabolario/fragile/>
20. Giugliano, R. P., Ruff, C. T., Braunwald, E., Murphy, S. A., Wiviott, S. D., Halperin, J. L., Waldo, A. L., Ezekowitz, M. D., Weitz, J. I., Špinar, J., Ruzyllo, W., Ruda, M., Koretsune, Y., Betcher, J., Shi, M., Grip, L. T., Patel, S. P., Patel, I., Hanyok, J. J., ... Antman, E. M. (2013). Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. In *New England Journal of Medicine* (Vol. 369, Issue 22, pp. 2093–2104). Massachusetts Medical Society.
21. Granger, C. B., Alexander, J. H., McMurray, J. J. V., Lopes, R. D., Hylek, E. M., Hanna, M., Al-Khalidi, H. R., Ansell, J., Atar, D., Avezum, A., Bahit, M. C., Diaz, R., Easton, J. D., Ezekowitz, J. A., Flaker, G., Garcia, D., Geraldes, M., Gersh, B. J., Golitsyn, S., ... Wallentin, L. (2011). Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. In *New England Journal of Medicine* (Vol. 365, Issue 11, pp. 981–992). Massachusetts Medical Society.
22. Guralnik, J. M., Simonsick, E. M., Ferrucci, L., Glynn, R. J., Berkman, L. F., Blazer, D. G., Scherr, P. A., & Wallace, R. B. (1994). A Short Physical Performance Battery Assessing Lower Extremity Function: Association With Self-Reported Disability and Prediction of Mortality and Nursing Home Admission. In *Journal of Gerontology* (Vol. 49, Issue 2, pp. M85–M94). Oxford University Press (OUP).

23. Harrington, J., Piccini, J. P., Alexander, J. H., Granger, C. B., & Patel, M. R. (2023). Clinical Evaluation of Factor XIa Inhibitor Drugs. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 81, Issue 8, pp. 771–779). Elsevier BV.
24. Heubner, I., Vicent, O., Beyer-Westendorf, J., & Spieth, P. M. (2023). Bleeding management in patients with direct oral anticoagulants. In *Minerva Anestesiologica* (Vol. 89, Issues 7–8). Edizioni Minerva Medica.
25. Hohnloser, S. H., Basic, E., & Nabauer, M. (2019). Changes in Oral Anticoagulation Therapy over One Year in 51,000 Atrial Fibrillation Patients at Risk for Stroke: A Practice-Derived Study. In *Thrombosis and Haemostasis* (Vol. 119, Issue 06, pp. 882–893). Georg Thieme Verlag KG.
26. Hsu, C., Hutt, E., Bloomfield, D. M., Gailani, D., & Weitz, J. I. (2021). Factor XI Inhibition to Uncouple Thrombosis From Hemostasis. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 78, Issue 6, pp. 625–631). Elsevier BV.
27. Kaide, C. G., & Gulseth, M. P. (2020). Current Strategies for the Management of Bleeding Associated with Direct Oral Anticoagulants and a Review of Investigational Reversal Agents. In *The Journal of Emergency Medicine* (Vol. 58, Issue 2, pp. 217–233). Elsevier BV.
28. Kim, P., Chu, N., Davis, J., & Kim, D. (2017). Mechanoregulation of Myofibroblast Fate and Cardiac Fibrosis. In *Advanced Biosystems* (Vol. 2, Issue 1). Wiley.
29. Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., Castella, M., Diener, H.-C., Heidbuchel, H., Hendriks, J., Hindricks, G., Manolis, A. S., Oldgren, J., Popescu, B. A., Schotten, U., Van Putte, B., Vardas, P., Agewall, S., Camm, J., ... Zeppenfeld, K. (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. In *European Heart Journal* (Vol. 37, Issue 38, pp. 2893–2962). Oxford University Press (OUP).
30. Kirchhof, P., Camm, A. J., Goette, A., Brandes, A., Eckardt, L., Elvan, A., Fetsch, T., van Gelder, I. C., Haase, D., Haegeli, L. M., Hamann, F., Heidbüchel, H., Hindricks, G., Kautzner, J., Kuck, K.-H., Mont, L., Ng, G. A., Rekosz, J., Schoen, N., ... Breithardt, G. (2020). Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. In *New England Journal of Medicine* (Vol. 383, Issue 14, pp. 1305–1316). Massachusetts Medical Society.

31. Kornej, J., Börschel, C. S., Benjamin, E. J., & Schnabel, R. B. (2020). Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century. In *Circulation Research* (Vol. 127, Issue 1, pp. 4–20). Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
32. Lau, D. H., Linz, D., & Sanders, P. (2019). New Findings in Atrial Fibrillation Mechanisms. In *Cardiac Electrophysiology Clinics* (Vol. 11, Issue 4, pp. 563–571). Elsevier BV.
33. Lavalle, C., Mariani, M. V., Piro, A., Magnocavallo, M., Vetta, G., Trivigno, S., Forleo, G. B., Della Rocca, D. G., Uguccioni, M., Russo, V., Summaria, F., & Di Lullo, L. (2022). Five Years of Direct Oral Anticoagulants Use in Italy: Adverse Drug Reactions from the Italian National Pharmacovigilance Network. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 11, Issue 11, p. 3207). MDPI AG.
34. Lee, S.-R., Choi, E.-K., Park, C. S., Han, K.-D., Jung, J.-H., Oh, S., & Lip, G. Y. H. (2019). Direct Oral Anticoagulants in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Low Body Weight. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 73, Issue 8, pp. 919–931). Elsevier BV.
35. Li, J., Zhang, D., Ramos, K. S., Baks, L., Wiersma, M., Lanters, E. A. H., Bogers, A. J. J. C., de Groot, N. M. S., & Brundel, B. J. J. M. (2021). Blood-based 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine level: A potential diagnostic biomarker for atrial fibrillation. In *Heart Rhythm* (Vol. 18, Issue 2, pp. 271–277). Elsevier BV.
36. Lin, Y.-K., Chen, Y.-C., Chang, S.-L., Lin, Y.-J., Chen, J.-H., Yeh, Y.-H., Chen, S.-A., & Chen, Y.-J. (2013). Heart failure epicardial fat increases atrial arrhythmogenesis. In *International Journal of Cardiology* (Vol. 167, Issue 5, pp. 1979–1983). Elsevier BV.
37. Low, S.-K., Takahashi, A., Ebana, Y., Ozaki, K., Christophersen, I. E., Ellinor, P. T., Ogishima, S., Yamamoto, M., Satoh, M., Sasaki, M., Yamaji, T., Iwasaki, M., Tsugane, S., Tanaka, K., Naito, M., Wakai, K., Tanaka, H., Furukawa, T., ... Tanaka, T. (2017). Identification of six new genetic loci associated with atrial fibrillation in the Japanese population. In *Nature Genetics* (Vol. 49, Issue 6, pp. 953–958). Springer Science and Business Media LLC.
38. Lupercio, F., Romero, J., Peltzer, B., Maraboto, C., Briceno, D., Villablanca, P., Ferrick, K., Gross, J. N., Kim, S., Fisher, J., Di Biase, L., & Krumerman, A. (2018). Efficacy and Safety Outcomes of Direct Oral Anticoagulants and

- Amiodarone in Patients with Atrial Fibrillation. In *The American Journal of Medicine* (Vol. 131, Issue 5, p. 573.e1-573.e8). Elsevier BV.
39. Maher, R. L., Hanlon, J., & Hajjar, E. R. (2013). Clinical consequences of polypharmacy in elderly. In *Expert Opinion on Drug Safety* (Vol. 13, Issue 1, pp. 57–65). Informa Healthcare.
40. Manfredi, G., Midão, L., Paúl, C., Cena, C., Duarte, M., & Costa, E. (2019). Prevalence of frailty status among the European elderly population: Findings from the Survey of Health, Aging and Retirement in Europe. In *Geriatrics & Gerontology International* (Vol. 19, Issue 8, pp. 723–729). Wiley.
41. Mant, J., Hobbs, F. R., Fletcher, K., Roalfe, A., Fitzmaurice, D., Lip, G. Y., & Murray, E. (2007). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. In *The Lancet* (Vol. 370, Issue 9586, pp. 493–503). Elsevier BV.
42. Marion, D. M. S. van, Lanters, E. A. H., Ramos, K. S., Li, J., Wiersma, M., Bakste Bulte, L., J. Q. M. Muskens, A., Boersma, E., de Groot, N. M. S., & Brundel, B. J. J. M. (2020). Evaluating Serum Heat Shock Protein Levels as Novel Biomarkers for Atrial Fibrillation. In *Cells* (Vol. 9, Issue 9, p. 2105). MDPI AG.
43. McNeil, J. J., Nelson, M. R., Woods, R. L., Lockery, J. E., Wolfe, R., Reid, C. M., Kirpach, B., Shah, R. C., Ives, D. G., Storey, E., Ryan, J., Tonkin, A. M., Newman, A. B., Williamson, J. D., Margolis, K. L., Ernst, M. E., Abhayaratna, W. P., Stocks, N., Fitzgerald, S. M., ... Murray, A. M. (2018). Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. In *New England Journal of Medicine* (Vol. 379, Issue 16, pp. 1519–1528). Massachusetts Medical Society.
44. Nattel, S., & Dobrev, D. (2016). Electrophysiological and molecular mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation. In *Nature Reviews Cardiology* (Vol. 13, Issue 10, pp. 575–590). Springer Science and Business Media LLC.
45. Neshewait, Z., Goyal, A., & Jagtap, M. (2023). Atrial Fibrillation. StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
46. Ng, K. H., Shestakovska, O., Connolly, S. J., Eikelboom, J. W., Avezum, A., Diaz, R., Lanus, F., Yusuf, S., & Hart, R. G. (2015). Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in the elderly: a subgroup analysis from the AVERROES

- trial. In *Age and Ageing* (Vol. 45, Issue 1, pp. 77–83). Oxford University Press (OUP).
47. Odegaard, A. O., Jacobs, D. R., Jr., Sanchez, O. A., Goff, D. C., Jr., Reiner, A. P., & Gross, M. D. (2016). Oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction and incidence of type 2 diabetes. In *Cardiovascular Diabetology* (Vol. 15, Issue 1). Springer Science and Business Media LLC.
 48. Oliveira, F. M. R. L. de, Barbosa, K. T. F., Rodrigues, M. M. P., & Fernandes, M. das G. M. (2020). Frailty syndrome in the elderly: conceptual analysis according to Walker and Avant. In *Revista Brasileira de Enfermagem* (Vol. 73, Issue suppl 3). FapUNIFESP (SciELO).
 49. Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., Pan, G., Singer, D. E., Hacke, W., Breithardt, G., Halperin, J. L., Hankey, G. J., Piccini, J. P., Becker, R. C., Nessel, C. C., Paolini, J. F., Berkowitz, S. D., Fox, K. A. A., & Califf, R. M. (2011). Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. In *New England Journal of Medicine* (Vol. 365, Issue 10, pp. 883–891). Massachusetts Medical Society.
 50. Piccini, J. P., Caso, V., Connolly, S. J., Fox, K. A. A., Oldgren, J., Jones, W. S., Gorog, D. A., Durdil, V., Viethen, T., Neumann, C., Mundl, H., Patel, M. R., Auer, J., Hubauer, M., Pandzic, S., Preishuber, E., Primus-Grabscheit, C., Reitgruber, D., Schmalzer, F., ... Child, N. (2022). Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. In *The Lancet* (Vol. 399, Issue 10333, pp. 1383–1390). Elsevier BV.
 51. Pollack, C. V., Jr., Reilly, P. A., van Ryn, J., Eikelboom, J. W., Glund, S., Bernstein, R. A., Dubiel, R., Huisman, M. V., Hylek, E. M., Kam, C.-W., Kamphuisen, P. W., Kreuzer, J., Levy, J. H., Royle, G., Sellke, F. W., Stangier, J., Steiner, T., Verhamme, P., Wang, B., ... Weitz, J. I. (2017). Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. In *New England Journal of Medicine* (Vol. 377, Issue 5, pp. 431–441). Massachusetts Medical Society.
 52. Proietti, M., & Cesari, M. (2020). Frailty: What Is It? In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (pp. 1–7). Springer International Publishing.

53. Proietti, M., Romiti, G. F., Raparelli, V., Diemberger, I., Boriani, G., Dalla Vecchia, L. A., Bellelli, G., Marzetti, E., Lip, G. Y., & Cesari, M. (2022). Frailty prevalence and impact on outcomes in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of 1,187,000 patients. In *Ageing Research Reviews* (Vol. 79, p. 101652). Elsevier BV.
54. Rathore, S. S., Curtis, J. P., Wang, Y., Bristow, M. R., & Krumholz, H. M. (2003). Association of Serum Digoxin Concentration and Outcomes in Patients With Heart Failure. In *JAMA* (Vol. 289, Issue 7, p. 871). American Medical Association (AMA).
55. Reddy, Y. N. V., Borlaug, B. A., & Gersh, B. J. (2022). Management of Atrial Fibrillation Across the Spectrum of Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. In *Circulation* (Vol. 146, Issue 4, pp. 339–357). Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
56. Reuben, D. B., Inouye, S. K., Bogardus, S. T., Jr., Baker, D. I., Leo-Summers, L., & Cooney, L. M., Jr. (2000). MODELS OF GERIATRICS PRACTICE; The Hospital Elder Life Program: A Model of Care to Prevent Cognitive and Functional Decline in Older Hospitalized Patients. In *Journal of the American Geriatrics Society* (Vol. 48, Issue 12, pp. 1697–1706). Wiley.
57. RIVAROXABAN DOC 2.5 mg compresse rivestite con film (2024). (Internet). Home | Banca Dati Farmaci dell'AIFA. Disponibile su https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000898_049651_FI.pdf&retry=0&sys=m0b113
58. Rochon, P. A., & Gurwitz, J. H. (1997). Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. In *BMJ* (Vol. 315, Issue 7115, pp. 1096–1099). BMJ.
59. Rockwood, K. (2005). A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. In *Canadian Medical Association Journal* (Vol. 173, Issue 5, pp. 489–495). CMA Joule Inc.
60. Rolfson, D. B., Majumdar, S. R., Tsuyuki, R. T., Tahir, A., & Rockwood, K. (2006). Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. In *Age and Ageing* (Vol. 35, Issue 5, pp. 526–529). Oxford University Press (OUP).

61. Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., Hoffman, E. B., Deenadayalu, N., Ezekowitz, M. D., Camm, A. J., Weitz, J. I., Lewis, B. S., Parkhomenko, A., Yamashita, T., & Antman, E. M. (2014). Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. In *The Lancet* (Vol. 383, Issue 9921, pp. 955–962). Elsevier BV.
62. Sagris, M., Vardas, E. P., Theofilis, P., Antonopoulos, A. S., Oikonomou, E., & Tousoulis, D. (2021). Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 1, p. 6). MDPI AG.
63. Salih, M., Abdel-Hafez, O., Ibrahim, R., & Nair, R. (2021). Atrial fibrillation in the elderly population: Challenges and management considerations. In *Journal of Arrhythmia* (Vol. 37, Issue 4, pp. 912–921). Wiley.
64. Schäfer, A., Flierl, U., Berliner, D., & Bauersachs, J. (2020). Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation in Elderly Patients. In *Cardiovascular Drugs and Therapy* (Vol. 34, Issue 4, pp. 555–568). Springer Science and Business Media LLC.
65. Schwarb, H., & Tsakiris, D. (2016). New Direct Oral Anticoagulants (DOAC) and Their Use Today. In *Dentistry Journal* (Vol. 4, Issue 1, p. 5). MDPI AG.
66. Shahbaz, H., Gupta, M. (2023) Creatinine Clearance. *StatPearls* (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
67. Shim, C. Y., Seo, J., Kim, Y. J., Lee, S. H., De Caterina, R., Lee, S., Hong, G.-R., Shim, C. Y., Seo, J., Lee, C. J., Shin, D.-H., Ha, J.-W., Hong, G.-R., Kim, Y. J., Suh, Y. J., Lee, S. H., Lee, S., Choi, J. Y., Cho, I.-J., ... De Caterina, R. (2023). Efficacy and safety of edoxaban in patients early after surgical bioprosthetic valve implantation or valve repair: A randomized clinical trial. In *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* (Vol. 165, Issue 1, pp. 58-67.e4). Elsevier BV.
68. Siddiqi, T. J., Usman, M. S., Shahid, I., Ahmed, J., Khan, S. U., Ya'qoub, L., Rihal, C. S., & Alkhouli, M. (2021). Utility of the CHA2DS2-VASc score for predicting ischaemic stroke in patients with or without atrial fibrillation: a systematic review

- and meta-analysis. In *European Journal of Preventive Cardiology* (Vol. 29, Issue 4, pp. 625–631). Oxford University Press (OUP).
69. Steffel, J., Verhamme, P., Potpara, T. S., Albaladejo, P., Antz, M., Desteghe, L., Haeusler, K. G., Oldgren, J., Reinecke, H., Roldan-Schilling, V., Rowell, N., Sinnaeve, P., Collins, R., Camm, A. J., Heidbüchel, H., Lip, G. Y. H., Weitz, J., Fauchier, L., ... Lane, D. (2018). The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. In *European Heart Journal* (Vol. 39, Issue 16, pp. 1330–1393). Oxford University Press (OUP).
70. Stone, L., Merriman, E., Hanna, M., Royle, G., & Chan, H. (2021). Retrospective Analysis of the Effectiveness of a Reduced Dose of Idarucizumab in Dabigatran Reversal. In *Thrombosis and Haemostasis* (Vol. 122, Issue 07, pp. 1096–1103). Georg Thieme Verlag KG.
71. Stuck, A. E., Siu, A. L., Wieland, G. D., Rubenstein, L. Z., & Adams, J. (1993). Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. In *The Lancet* (Vol. 342, Issue 8878, pp. 1032–1036). Elsevier BV.
72. Szewieczek, J., Bieniek, J., & Wilczyński, K. (2016). Fried frailty phenotype assessment components as applied to geriatric inpatients. In *Clinical Interventions in Aging* (p. 453). Informa UK Limited.
73. Tiver, K. D., Quah, J., Lahiri, A., Ganesan, A. N., & McGavigan, A. D. (2020). Atrial fibrillation burden: an update—the need for a CHA₂DS₂-VASc-AFBurden score. In *EP Europace* (Vol. 23, Issue 5, pp. 665–673). Oxford University Press (OUP).
74. Verhamme, P., Yi, B. A., Segers, A., Salter, J., Bloomfield, D., Büller, H. R., Raskob, G. E., & Weitz, J. I. (2021). Abacimab for Prevention of Venous Thromboembolism. In *New England Journal of Medicine* (Vol. 385, Issue 7, pp. 609–617). Massachusetts Medical Society.
75. Vermees, E., Tardif, J.-C., Bourassa, M. G., Racine, N., Levesque, S., White, M., Guerra, P. G., & Ducharme, A. (2003). Enalapril Decreases the Incidence of Atrial Fibrillation in Patients With Left Ventricular Dysfunction. In *Circulation* (Vol. 107, Issue 23, pp. 2926–2931). Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

76. Weitz, J. I., Bauersachs, R., Becker, B., Berkowitz, S. D., Freitas, M. C. S., Lassen, M. R., Metzger, C., & Raskob, G. E. (2020). Effect of Osocimab in Preventing Venous Thromboembolism Among Patients Undergoing Knee Arthroplasty. In *JAMA* (Vol. 323, Issue 2, p. 130). American Medical Association (AMA).
77. Won, C. W. (2019). Frailty: Its Scope and Implications for Geriatricians. In *Annals of Geriatric Medicine and Research* (Vol. 23, Issue 3, pp. 95–97). The Korean Geriatrics Society.
78. Yao, C., Veleva, T., Scott, L., Jr, Cao, S., Li, L., Chen, G., Jeyabal, P., Pan, X., Alsina, K. M., Abu-Taha, I., Dr, Ghezelbash, S., Reynolds, C. L., Shen, Y. H., LeMaire, S. A., Schmitz, W., Müller, F. U., El-Armouche, A., Tony Eissa, N., Beeton, C., ... Li, N. (2018). Enhanced Cardiomyocyte NLRP3 Inflammasome Signaling Promotes Atrial Fibrillation. In *Circulation* (Vol. 138, Issue 20, pp. 2227–2242). Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).