

Guida alla Terapia Anticoagulante Orale per Medici di Medicina Generale

FCSA - SIMG

componenti della *task-force*

FCSA SIMG

Guido Finazzi

Responsabile del Centro Emostasi e Trombosi
Divisione di Ematologia
Ospedali Riuniti di Bergamo
Bergamo.

Gualtiero Palareti

Presidente della Federazione dei Centri
per la Sorveglianza degli Anticoagulati (FCSA)
Divisione di Angiologia e Coagulazione,
Policlinico S.Orsola Malpighi
Bologna.

Alessandro Filippi

Medico di Medicina Generale
SIMG, Società Italiana di Medicina Generale
Area Cardiovascolare
Firenze.

Augusto Zaninelli

Medico di Medicina Generale
SIMG, Società Italiana di Medicina Generale
Area Cardiovascolare
Firenze.

La realizzazione e distribuzione di questo fascicolo è stata resa possibile grazie al contributo di Ravizza Farmaceutici SpA

Indice

1.	PREFAZIONE	5
2.	COME UTILIZZARE QUESTA GUIDA	6
3.	QUANDO È INDICATA LA TAO	7
3.1	Protesi valvolari cardiache	7
3.2	Malattie valvolari cardiache	8
3.3	Trombosi cardiaca endocavitaria	8
3.4	Fibrillazione atriale (FA)	8
3.5	Cardiomiopatia dilatativa	9
3.6	Infarto miocardico acuto	10
3.7	Altre indicazioni cardiologiche	10
3.8	Tromboembolismo arterioso	10
3.9	Prevenzione della Trombosi Venosa Profonda	10
3.10	Trattamento della Trombosi Venosa Profonda e dell'embolia polmonare e profilassi delle recidive	10
3.11	Ictus	11
3.12	Ateropatie periferiche	11
3.13	Osservazioni	12
4.	QUANDO È CONTROINDICATA LA TAO	13
4.1	Controindicazioni assolute	13
4.2	Condizioni a rischio particolarmente elevato di complicanze	13
5.	IL CONSENSO E LA COLLABORAZIONE DEL PAZIENTE	18
5.1	Valutazione preliminare dei pazienti da sottoporre alla TAO	18
5.2	Anamnesi e visita generale	18
5.3	Esami di laboratorio preliminari	19
5.4	Colloquio con il paziente al momento di iniziare la TAO	20
6.	GESTIONE DELLA TAO	27
6.1	Aspetti organizzativi in Medicina Generale	27
6.2	Principi generali della TAO	27
6.3	Meccanismo d'azione degli anticoagulanti orali (AO)	28
6.4	Farmaci anticoagulanti orali attualmente disponibili in Italia: caratteristiche e loro scelta	28
6.5	Inizio della TAO:dose di induzione, orario,e modalità di assunzione	29
6.6	Il controllo di laboratorio della TAO:il tempo di protrombina	30
6.7	Il controllo di qualità clinica della TAO	31
6.8	Metodi per la valutazione statistica della qualità del trattamento	33
6.9	Informatica e condotta della TAO	35
6.10	Le responsabilità legali	37

7.	I PROBLEMI PIU' FREQUENTI GESTENDO LA TAO	38
7.1	Passaggio dalla terapia eparinica alla TAO	38
7.2	Come sospendere la TAO	38
7.3	Resistenza agli anticoagulanti orali (AO)	38
7.4	Pazienti scarsamente sensibili all'effetto degli AO	39
7.5	Terapia con AO nei pazienti "resistenti"	40
7.6	Paziente con instabilità dei valori di INR	40
7.7	Dieta,abitudini di vita,fattori stagionali	41
7.8	Condotta terapeutica in caso di sovradosaggio e di complicanze emorragiche	41
7.9	Complicanze emorragiche della TAO	43
7.10	Le complicanze non emorragiche della TAO	45
8.	LE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE	46
8.1	Definizione di interferenza farmacologica	47
8.2	Interazioni farmacodinamiche	47
8.3	Minimizzare il rischio di interazione	53
9.	L'USO DI APPARECCHI PER IL MONITORAGGIO AMBULATORIALE O DOMICILIARE	54
9.1	Utilizzo in ambulatorio	54
9.2	Utilizzo da parte del paziente o dei familiari	55
10.	QUANDO IL PAZIENTE DOMANDA:I CASI PARTICOLARI	56
10.1	Gli interventi chirurgici e le manovre invasive in corso di TAO	56
10.2	Gravidanza	58
10.3	Allattamento	59
10.4	Osteoporosi	59
10.5	Viaggi	59
11.	IN CASO D'EMORRAGIA	60
12.	QUANDO SI LAVORA IN TEAM	61
13	BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE	63

1. PREFERAZIONE

La terapia anticoagulante orale (TAO) costituisce un trattamento di grande e crescente importanza per la cura e la prevenzione delle malattie tromboemboliche e della patologia vascolare in genere. I pazienti sottoposti a questa terapia sono molto numerosi in Italia come in tutto il mondo e tendono ad aumentare costantemente.

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

Condizione indispensabile per chiunque intenda seguire i malati in TAO è la corretta archiviazione dei dati e la conseguente possibilità di controllare la qualità del proprio operato.

Questa guida è il frutto del lavoro comune della FCSA e della SIMG. Il testo fa riferimento al documento ufficiale FCSA del 1997; la *task force* FCSA-SIMG ha provveduto all'aggiornamento ed alla vasta rielaborazione necessaria per renderlo uno strumento utilizzabile nell'ambito della medicina generale.

2. COME UTILIZZARE QUESTA GUIDA

Questo libretto non intende in alcun modo essere un trattato sull'argomento, ma si propone esclusivamente di rappresentare un aiuto semplice, ma accurato, per la gestione dei pazienti in TAO in medicina generale.

Non tutti i MMG seguono direttamente questi malati o desiderano farlo. Per questo motivo alcuni capitoli (Capitoli 1, 2, 3, 4, 8, 10, 11 e 12, contrassegnati da una banda laterale) sono indirizzati a tutti i MMG ed altri (Capitoli 5, 6, 7 e 9) solo a coloro che intendono eseguire in prima persona la sorveglianza della TAO.

Nelle parti di interesse generale si affrontano i problemi che riguardano comunque il rapporto tra MMG, paziente e centro specialistico anche quando la sorveglianza è delegata totalmente al quest'ultimo. Si trattano quindi le situazioni più comuni che debbono essere conosciute da ogni medico.

Le sezioni di interesse specifico vogliono essere un aiuto per chi vuole seguire direttamente il pazienti in TAO. Pur non essendo esaustive riteniamo che contengano tutto ciò che è attualmente necessario per condurre una sorveglianza in linea con le garanzie di qualità ritenute indispensabili a livello internazionale.

3. QUANDO È INDICATA LA TAO

Alcune indicazioni della terapia con anticoagulanti orali (TAO) sono ormai consolidate da alcuni decenni, mentre altre nuove indicazioni sono state poste solo negli anni più recenti. L'argomento, ben definito nelle sue linee essenziali, è però soggetto a continui piccoli aggiustamenti per il gran numero di studi (recentemente terminati o ancora in corso) volti a definire meglio i regimi terapeutici ottimali

3.1 Protesi valvolari cardiache

Il trattamento cronico con AO riduce significativamente il rischio di embolie in portatori di protesi valvolari cardiache.

A) *Protesi meccaniche*

Per i pazienti portatori di protesi valvolari meccaniche è raccomandato un trattamento con anticoagulanti orali *sine die*, con un INR fra 3 e 4,5. Per pazienti ad elevato rischio emorragico (come quelli al di sopra di 65 anni o con storia di emorragia gastrointestinale, insufficienza renale ecc.) è stato proposto un *range* terapeutico di INR tra 2 e 3, ma questo deriva da un generico criterio di prudenza piuttosto che da studi controllati. Un aspetto da considerare è anche il tipo di valvola. In particolare i pazienti con valvole impiantate prima della metà degli anni '70 sono a maggior rischio embolico (paragonabile a quello dei pazienti che hanno già avuto precedenti embolici) ed il mantenimento del *range* terapeutico (INR 3-4,5) deve essere particolarmente attento. Infine va ricordato che, in caso di embolismo ricorrente nonostante una corretta terapia, deve essere preso in considerazione un reintervento con impianto di protesi biologiche o l'aggiunta di ASA (100 mg/die).

B) *Protesi Biologiche*

In pazienti con protesi biologiche il trattamento con AO (INR 2-3) viene in genere consigliato solo per i primi tre mesi dall'intervento, periodo nel quale è massima l'incidenza di fenomeni embolici. La TAO deve essere invece proseguita in pazienti con fibrillazione atriale cronica, presenza di trombi intra-atriali al momento dell'intervento o embolia in corso di trattamento; in questo ultimo caso si raccomanda una prosecuzione della TAO per 12 mesi (INR 2-3).

3.2 Malattie valvolari cardiache

Per queste malattie viene raccomandata la TAO con INR compreso fra 2 e 3, in accordo a quanto proposto dall'ACCP. È necessario tuttavia fare alcune precisazioni. Il prolasso della mitrale non richiede alcuna terapia antitrombotica se non associato a fibrillazione atriale o a storia di embolie. Analogamente le valvulopatie aortiche non complicate non richiedono alcuna profilassi. Nella valvulopatia mitralica reumatica in ritmo sinusale e senza dilatazione dell'atrio sinistro, la TAO va valutata in base al rapporto rischio-beneficio nel singolo paziente. Al contrario la TAO (INR 2-3) è sempre indicata in presenza di fibrillazione atriale, dilatazione dell'atrio sinistro (diametro atriale sinistro >55 mm) o storia di embolie.

3.3 Trombosi cardiaca endocavitaria

Indipendentemente dalla patologia associata, in caso di trombosi delle cavità cardiache è indicata la TAO (INR 2-3) per tutto il tempo in cui la trombosi è rilevabile. In seguito al recente sviluppo tecnico dell'ecocardiografia (via transesofagea) con aumentata sensibilità e accuratezza nell'identificazione e definizione dei trombi endocavitari, si ritiene che la TAO possa essere sospesa anche se le caratteristiche del trombo siano tali da ritenere basso il rischio embolico. Tale raccomandazione, da valutare nel singolo paziente, non è basata sui risultati di studi clinici controllati, ma è diffusamente accettata.

3.4 Fibrillazione atriale (FA)

A) **Nella FA associata a valvulopatia** l'indicazione alla TAO è obbligatoria. È raccomandato un INR fra 2 e 3 ma se si verificano episodi embolici durante un trattamento corretto è indicata l'associazione di aspirina (100 mg/die) o dipiridamolo (400 mg/die) in caso d'intolleranza all' aspirina.

B) **Nel paziente con FA non valvolare tra 65 e 75 anni** è indicata la TAO con INR 2-3 in assenza di rischi emorragici. Nei soggetti con età superiore ai 75 anni con fattori aggiuntivi di rischio tromboembolico (diabete, ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, dilatazione atriale sinistra, disfunzione sistolica ventricolare sinistra) è indicata TAO con INR 2-3. Poiché il trattamento nell'anziano può associarsi ad una più elevata frequenza e gravità di complicanze emorragiche, specie intracra-

niche, l'indicazione va posta dopo un'attenta valutazione del singolo caso.

C) Per quanto riguarda la FA parossistica non esistono studi specifici su ampie casistiche relativamente al rischio embolico. Tuttavia una recente analisi collaborativa dei 5 principali studi disponibili nella FA non valvolare indica che non ci sono differenze nel rischio di ictus fra i pazienti con FA parossistica e cronica. Per questo motivo le indicazioni del punto B) sono utilizzabili anche per la FA parossistica.

Un caso particolare è rappresentato dai pazienti con tireotossicosi e FA che persiste da oltre 48 ore e senza cardiopatia. Per tali pazienti è indicata la terapia anticoagulante (INR 2-3) da prolungarsi fino a 4 settimane dal ripristino del ritmo sinusale (l'eventuale cardioversione elettrica deve essere eseguita dopo 16 settimane dalla normalizzazione del quadro ormonale).

D) Fibrillazione atriale (FA) di recente insorgenza da sottoporre a cardioversione elettrica o farmacologica

Le embolie sistemiche costituiscono la più seria complicanza di una cardioversione per FA. L'anticoagulazione è indicata qualora l'aritmia sia insorta da più di 48-72 ore. In condizioni di emergenza si utilizza l'eparina a dosi anticoagulanti seguita dalla TAO. In elezione si esegue la TAO (INR 2-3) per 3 settimane prima della cardioversione. Il trattamento deve essere proseguito per almeno 3-4 settimane dopo la cardioversione in quanto la ripresa della contrattilità atriale può richiedere, a volte, anche due settimane dal ripristino del ritmo sinusale. È importante sottolineare che il periodo sopracitato (almeno tre settimane prima, almeno tre settimane dopo), va inteso a partire dal raggiungimento del *range* terapeutico. Nelle altre aritmie ipercinetiche l'indicazione alla TAO sussiste solo nei casi che presentino anche fasi di FA.

3.5 Cardiomiopatia dilatativa

Non esiste a tutt'oggi accordo circa il trattamento con TAO di questi pazienti. Pertanto l'uso della TAO (INR 2-3, periodo di tempo indefinito) deve essere ristretto ai pazienti con elevato rischio emboligeno (presenza di fibrillazione atriale, pregressi episodi embolici, dimostrazione ecocardiografica di trombosi endocavitaria).

3.6 Infarto miocardico acuto

I pazienti con infarto del miocardio che hanno un aumentato rischio tromboembolico (ampia area acinetica, trombosi murale, storia di embolismo e FA) dovrebbero ricevere terapia anti-coagulante con eparina seguita dalla TAO (INR 2-3) per almeno 3 mesi, con prosecuzione *sine die* nella FA cronica.

3.7 Altre indicazioni cardiologiche

La TAO non trova indicazione nella gestione di pazienti sottoposti a rivascularizzazione coronarica chirurgica o a PTCA.

3.8 Tromboembolismo arterioso

Per le condizioni di tromboembolismo arterioso, in particolare recidivante, non espressamente citate nei precedenti capitoli la FCSA, in linea con precedenti, classiche raccomandazioni, suggerisce un alto livello di anticoagulazione (INR 3-4,5) a tempo indefinito.

3.9 Prevenzione della Trombosi Venosa Profonda

La profilassi con anticoagulanti orali è generalmente da riservare ai pazienti ad altissimo rischio (pregressa TVP/embolia polmonare, interventi di chirurgia ortopedica maggiore) Alla luce degli studi degli ultimi anni, in chirurgia ortopedica la TAO viene attualmente considerata di seconda scelta in alternativa all'eparina a basso peso molecolare.

3.10 Trattamento della Trombosi Venosa Profonda e dell'embolia polmonare e profilassi delle recidive

L'utilità del trattamento anticoagulante orale (INR 2-3) a lungo termine dopo eparina nella TVP e nell'embolia polmonare è stata dimostrata inequivocabilmente in diversi studi clinici. La durata della terapia rimane ancora oggi non completamente definita: le recidive tromboemboliche sicuramente sarebbero ridotte se la terapia anticoagulante fosse condotta senza interruzione per tutti i pazienti, ma molti di questi sarebbero inutilmente esposti al rischio emorragico e ai costi che comunque gravano sulla TAO. Viene generalmente raccomandato un periodo di trattamento di 3-6 mesi per i pazienti senza importanti fattori di rischio tromboembolico, più lungo (o indefini-

to) nei casi a rischio continuo (carenze di inibitori fisiologici, TVP recidivanti ecc.). Un caso a parte è rappresentato dalla sindrome da anticorpi antifosfolipidi; studi retrospettivi indicano la necessità di mantenere un *range* terapeutico più elevato in questi pazienti qualora abbiano presentato trombosi spontanee venose o arteriose.

Nell'ipertensione polmonare la TAO ha un ruolo di primo piano nelle forme secondarie ad episodi ricorrenti di embolia polmonare. Anche nell'ipertensione polmonare primitiva studi autoptici e biotici hanno dimostrato la presenza di trombi occludenti le venule e le arteriole polmonari. L'uso della TAO in questi pazienti determina un miglioramento della prognosi e pertanto viene raccomandato da diversi esperti, anche se non esiste un consenso diffuso nè sull'indicazione nè sull'INR da ottenere.

A giudizio del gruppo di studio della FCSA-SIMG, l'ipertensione polmonare primitiva e secondaria rappresenta un'indicazione relativa da valutare clinicamente nel singolo paziente e viene raccomandato un INR 2-3 a tempo indefinito.

3.11 Ictus

I pazienti con ictus tromboembolico e con lesione piccola o moderata, nei quali una TAC eseguita ad almeno 48 ore dall'insorgenza dei sintomi esclude una emorragia intracranica, devono essere trattati con eparina seguita dalla TAO (INR 2-3). Nei pazienti ipertesi o con focolaio ischemico esteso è bene attendere due settimane prima dell'inizio del trattamento anticoagulante. Nei pazienti con FA non valvolare come causa presumibile dell'ictus, che hanno un basso rischio di recidiva embolica precoce, è indicata l'instaurazione della TAO direttamente dopo la TAC eseguita a 48 ore.

La terapia anticoagulante orale non trova indicazione nelle malattie cerebrovascolari non emboliche. Fa eccezione la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (vedi sopra).

3.12 Ateropatie periferiche

Un ulteriore campo di impiego della terapia anticoagulante orale, seppure non codificato, è nella chirurgia ricostruttiva vascolare. Dopo chirurgia elettiva per arteriopatia cronica

femoro-poplitea è stata dimostrata una riduzione della mortalità per infarto del miocardio e morte vascolare di circa il 50% con un trattamento a lunghissimo termine ed intervallo terapeutico, ricostruito *a posteriori*, tra INR 2,5 e 4,5.

Non è raccomandato invece l'uso della TAO nelle arteriopatie periferiche, per la mancanza di studi clinici adeguati. In tale patologia è preferibile l'utilizzo di farmaci antiplastrinici.

3.13 Osservazioni

Esistono sicuramente altre condizioni nelle quali la TAO viene utilizzata nel singolo paziente pur in mancanza di studi clinici controllati che comprovino la sua efficacia in tali specifiche condizioni cliniche.

Nella pratica clinica appare frequentemente più utile l'individuazione di un valore ottimale di INR cui tendere (*target*) piuttosto che riferirsi ad un *range* di valori. In questa ottica è in realtà spesso necessario utilizzare un intervallo di oscillazione più ampio di quello segnalato in letteratura, a causa della difficoltà pratica di mantenere il paziente in limiti così ristretti e rigidi, quali quelli forniti dagli studi pubblicati.

Si possono così identificare due fasce di anticoagulazione in base al rischio tromboembolico del singolo paziente: una a bassa intensità, con un *range* variabile tra 2 e 3,5 (cercando di non far scendere l'INR al di sotto di 2) e una ad alta intensità, tra 3 e 4,5.

Tali considerazioni rappresentano a nostro avviso delle note pratiche importanti nella gestione quotidiana del malato, ricordando che l'obiettivo di una TAO ben condotta è di mantenere il paziente in *range* terapeutico per almeno il 70% del tempo.

4. QUANDO È CONTROINDICATA LA TAO

Per ottenere la massima efficacia e sicurezza per la TAO occorrono:

- 1) laboratorio affidabile,
- 2) medico esperto,
- 3) paziente collaborante.

4.1 Controindicazioni assolute

Nelle seguenti circostanze (Tabella 1) il trattamento anticoagulante orale non deve essere adottato in nessun caso.

Gravidanza

Gli anticoagulanti orali non devono assolutamente essere somministrati durante il primo trimestre di gravidanza, per le note malformazioni fetali che possono indurre, e nelle ultime 4-6 settimane, per il rischio emorragico nel neonato dovuto al fatto che l'anticoagulante attraversa la placenta (vedi § 10.2).

Recente emorragia maggiore, specie se a rischio vitale

In caso di insorgenza di emorragia maggiore (vedi classificazione in Tabella 8; § 7.9), specie se essa può generare un rischio per la vita, è opportuno non somministrare la TAO per un adeguato periodo (almeno 1 mese).

Tabella 1 – Controindicazioni assolute

Gravidanza	1° trimestre e ultime settimane di gravidanza (vedi § 10.2).
Emorragia maggiore	entro 1 mese dall'insorgenza dell'evento, specie se a rischio vitale.

4.2 Condizioni a rischio particolarmente elevato di complicanze

Come si deduce dalle Tabelle 2 e 3 vi sono numerose condizioni, sia di carattere generale che per presenza di specifiche patologie, nelle quali la TAO deve essere considerata come un trattamento ad alto rischio, da prendere in considerazione nell'ambito di una valutazione comparata rispetto ad altri possibili trattamenti (se disponibili) e dopo aver adeguatamente valutato lo specifico prevedibile rapporto rischi-benefici.

Vista l'importanza del problema esaminiamo nuovamente le situazioni più rilevanti.

Tabella 2 – Controindicazioni maggiori

<i>Noncompliance</i> del paziente
Emorragie gastrointestinali/ ulcera peptica attiva
Ipertensione arteriosa non controllata
Gravidanza (escluso periodo di controindicazione assoluta)
Alcolismo grave
Grave insufficienza epatica
Malformazioni vascolari che possono causare significative emorragie
Coagulopatie
Recenti interventi chirurgici o traumi occhio o sistema nervoso centrale
Gravi emorragie in terapia anticoagulante
Grave patologia neoplastica

Tabella 3 – Altre condizioni a rischio di complicanze

Generali	malattie psichiatriche paziente poco collaborante alcolismo
Malattie cardiovascolari	endocardite batterica pericardite insufficienza cardiaca grave
Malattie renali	insufficienza renale grave biopsia renale recente
Malattie neurologiche	recente accidente cerebrale di natura non embolica aneurismi cerebrali arteriosclerosi avanzata
Malattie gastrointestinali	varici esofagee ernia iatale diverticolosi del colon
Malattie epatiche	malattie biliari biopsia epatica recente
Malattie ematologiche	preesistenti difetti dell'emostasi piastrinopenia piastrinopatia
Miscellanea	puntura lombare iniezioni arteriose età avanzata (>80 anni) ipertensione arteriosa controllata emorroidi severe malnutrizione steatorrea diete per calo ponderale tireotossicosi mixedema meno-metrorragie retinopatia malattie infiammatorie itnestinali

Condizioni generali

Abbiamo già sottolineato l'importanza della collaborazione da parte del paziente per una buona condotta terapeutica. È da considerare grave fattore di rischio la presenza di malattie psichiatriche gravi, di demenza senile o di altre condizioni che comportino comunque una mancata o irregolare collaborazione da parte del paziente. Se tuttavia il paziente può avere un supporto familiare o sociale che supplisca alla sua carenza, tali condizioni non devono essere ritenute controindicazioni. Solo in parte simile è la presenza di alcolismo cronico. Infatti, se un supporto familiare o sociale può essere di aiuto, va comunque tenuto presente che tale condizione si associa spesso a danno epatico, piastrinopenia e/o piastrinopatia ed ad aumentato rischio emorragico cerebrale, che può essere ulteriormente aggravato dalla TAO.

L'età avanzata, come sopra accennato, costituisce un fattore di rischio emorragico importante, ma al tempo stesso coincide spesso con l'epoca di insorgenza di un aumentato rischio tromboembolico legato a malattie cardiovascolari (vedi ad esempio la fibrillazione atriale non reumatica). Laddove la TAO sia indicata si valuterà attentamente il rapporto rischio/beneficio.

Malattie cardiovascolari

L'ipertensione grave rappresenta un fattore di rischio emorragico importante per il paziente in TAO. Si ritiene però che il paziente iperteso, specie se affetto da ipertensione moderata, possa essere sottoposto alla TAO qualora esistano le indicazioni, purché venga effettuato un adeguato controllo farmacologico dei valori pressori.

Altri classici fattori di rischio sono rappresentati dalla endocardite batterica (rischio di disseminazione di emboli settici), dalla pericardite (rischio di emopericardio), dall'insufficienza cardiaca grave (rischio emorragico grave per alterato metabolismo degli anticoagulanti).

Malattie renali

L'insufficienza renale grave rappresenta una condizione a rischio emorragico elevato conseguente all'alterato metabolismo dell'anticoagulante orale. In caso di esecuzione di biopsia renale è inoltre necessario evitare di instaurare la TAO nelle due settimane successive per il rischio di emoperitoneo.

Malattie neurologiche

Le condizioni illustrate nella Tabella 3 sono ad alto rischio di complicanze. Va ricordato che esiste nell'anziano un maggior rischio di emorragie cerebrali per alterazioni del metabolismo dei farmaci e probabilmente per alterazioni degenerative dei vasi cerebrali. Questo rende necessaria un'attenta sorveglianza clinica, ma non costituisce di per sé una controindicazione.

Malattie gastro-intestinali

La rettocolite ulcero-emorragica e l'ulcera gastro-duodenale attiva (da accertarsi con endoscopia o radiografia dello stomaco-duodeno) sono note e classiche controindicazioni.

Le varici esofagee, l'ernia iatale e la diverticolosi del colon sono risultate da AA francesi tra le cause più frequenti di emorragie gastroenteriche dopo l'ulcera gastroduodenale. In assenza di lesioni sanguinanti, l'ernia iatale e la diverticolosi del colon sono peraltro da considerarsi controindicazioni relative, per le quali si deve considerare nel singolo paziente il rapporto rischio/beneficio.

Situazioni di malnutrizione, malattie biliari, steatorrea (scarso apporto e malassorbimento di vitamina K) e diete ipocaloriche, possono alterare l'equilibrio tra il metabolismo della vitamina K e quello degli anticoagulanti orali (antivitamina K).

Malattie epatiche

L'insufficienza epatica grave e l'ittero colestatico aumentano il rischio emorragico per l'alterato metabolismo dell'anticoagulante.

La TAO però è praticata in soggetti con trombosi della vena porta e delle vene sovraepatiche. In un paziente sottoposto a biopsia epatica è necessario attendere due settimane prima di instaurare una TAO, dato l'elevato rischio di emoperitoneo.

Malattie ematologiche

Diverse malattie dell'emostasi sono ovvie controindicazioni alla TAO. In particolare i soggetti con piastrinopenia severa o piastrinopatia, sono ad alto rischio emorragico. Una particolare piastrinopatia è quella indotta da farmaci antiplastrinici. È opportuno ricordare che, laddove non prevista dal protocollo terapeutico, l'associazione di farmaci antiplastrinici alla TAO è da evitare.

Miscellanea

Alcune manovre invasive come la puntura lombare (rischio di emorragia intramidollare) e l'incannulamento di arterie (p. es. per effettuare cateterismo cardiaco) possono essere estremamente pericolose, anche per la profondità dell'accesso vascolare. In caso di necessità di eseguire tali manovre in pazienti già in TAO, si consiglia di ridurre la TAO e utilizzare come accesso arterie visibili (arterie radiali anziché femorali) per la maggiore facilità di compressione manuale esterna a scopo emostatico.

Anche le iniezioni intramuscolari vanno evitate. Per le vaccinazioni (p. es. antiinfluenzale, antiepatite) è consigliabile praticare iniezioni sottocutanee o nella massa muscolare comprimibile e controllabile a vista, come il muscolo deltoide.

Alcune situazioni cliniche che costituiscono controindicazioni relative alla TAO, possono essere risolte con interventi chirurgici locali (emorroidectomia in pazienti con emorroidi gravi; isterectomia in pazienti con meno-metrorragie incontrollabili ed anemizzanti, valutando il rapporto rischio/beneficio nella singola paziente).

Anche la tireotossicosi ed il mixedema possono alterare il metabolismo degli anticoagulanti orali. Le retinopatie e le malattie infiammatorie intestinali nelle quali non siano in corso emorragie, costituiscono controindicazioni relative. È ovvio che la TAO in tali situazioni comporta la necessità di una sorveglianza clinica particolarmente accurata e va riservata a condizioni ad elevato rischio tromboembolico. Anche in pazienti con recente intervento chirurgico e con insufficienza cardiaca, renale e epatica moderata è necessaria un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

5. IL CONSENSO E LA COLLABORAZIONE DEL PAZIENTE

5.1 Valutazione preliminare dei pazienti da sottoporre alla TAO

Prima di iniziare la TAO in un paziente è opportuno che sia seguita una procedura standard al fine di:

- a) escludere la presenza di controindicazioni maggiori e valutare le minori;
- b) definire il motivo principale che porta al trattamento anti-coagulante (ed eventuali altri motivi accessori);
- c) definire il *range* terapeutico voluto, idoneo sia rispetto alla causa principale del trattamento che alle condizioni generali del paziente;
- d) stabilire la durata prevista del trattamento;
- e) chiarire come e da chi sarà controllato ambulatoriamente il paziente in TAO.

5.2 Anamnesi e visita generale

I pazienti che devono essere valutati per TAO sono generalmente ben noti al proprio medico. Nonostante ciò è opportuno riesaminare le condizioni cliniche generali del paziente e valutare il grado di cooperazione del paziente e la possibile presenza di condizioni che ne riducano od escludano l'affidabilità (deficit mentale, gravi psicosi, alcolismo, tossicodipendenza ecc.). Bisogna infatti considerare che per un adeguato trattamento occorre una completa e consapevole collaborazione da parte del paziente, oppure la collaborazione da parte di familiari/conoscenti disponibili ad accudire il paziente stesso. La mancanza di entrambe queste condizioni è da considerare una controindicazione maggiore al trattamento.

È ovviamente necessaria una particolare attenzione per identificare la presenza di controindicazioni assolute (rare, vedi § 4.1) e valutare l'entità di possibili controindicazioni relative (§ 4.2). Una tendenza emorragica sarà considerata una controindicazione assoluta o relativa a seconda della sua gravità. Da valutare le seguenti controindicazioni: gravidanza (§ 10.2), ipertensione arteriosa severa, endocarditi batteriche subacute, pregressi problemi emorragici cerebrali, traumi recenti del sistema nervoso centrale, uremia, gravi malattie epatiche, steatorrea, ulcera peptica in fase attiva, ernia iatale, sanguinamento in atto nel tratto genito-urinario, gastrointestinale, respiratorio. Nel caso in cui le controindicazioni non abbiano un

valore assoluto si valuterà il rapporto tra i rischi possibili e i benefici attesi.

L'età avanzata è stata da alcuni indicata come una controindicazione (per lo meno relativa) al trattamento, tuttavia in merito non vi è uniformità di vedute. La maggioranza degli studi hanno confermato una maggiore incidenza di complicanze emorragiche, sia maggiori sia minori, in relazione con l'età più avanzata. È opportuno pertanto che prima di iniziare il trattamento in un paziente anziano (>75 anni) siano esaminati in dettaglio tutti gli eventuali fattori di rischio personali per comparsa di emorragie, quali: pregressi eventi emorragici, ulcera peptica, pregressi eventi vascolari cerebrali, ipertensione arteriosa non controllata (specie sistolica), ridotta capacità d'attenzione e/o presenza di altre condizioni che riducano la *compliance* (in assenza di familiari che accudiscano adeguatamente il paziente), alcoolismo cronico, cadute frequenti, uso di FANS, impossibilità di adeguato *follow-up*. Le ragioni per cui le persone molto anziane sono più soggette al rischio emorragico durante TAO sono probabilmente numerose; tra queste ricordiamo: una maggior tendenza ad avere reazioni avverse da farmaci; un più marcato effetto dell'anticoagulante, di cui generalmente occorrono dosi più basse; l'alta incidenza di comorbidità, con conseguenti frequenti associazioni farmacologiche spesso interagenti con la TAO; una ridotta *compliance* e infine la ben nota maggiore fragilità vascolare.

Durante la visita bisogna verificare la possibilità d'interazioni tra anticoagulanti e terapia in corso o comunque di associazioni che aumentino l'incidenza di emorragie (concomitante assunzione di FANS e TAO specie nella popolazione anziana).

5.3 Esami di laboratorio preliminari

Prima di iniziare la TAO va raccomandato di valutare (se disponibili) o far eseguire i seguenti accertamenti:

- test coagulativi di base (PT, APTT);
- esame emocromocitometrico completo con piastrine e sideremia (per accertare una eventuale condizione di anemia microcitica sideropenica);
- transaminasi, gamma-GT, bilirubina, colinesterasi (come valutazione della funzionalità epatica);
- creatinina, glicemia, uricemia, colesterolo, trigliceridi;
- test di gravidanza in tutte le donne in età fertile.

5.4 Colloquio con il paziente al momento di iniziare la TAO

È indispensabile che il medico abbia un colloquio con il paziente prima che inizi la TAO, al fine di fornirgli informazioni importanti e chiarire in modo articolato e comprensibile gli aspetti più rilevanti della condotta della TAO. In particolare devono essere illustrate le finalità generali del trattamento con farmaci anticoagulanti, il loro meccanismo d'azione e i rischi connessi con tale terapia, distinguendo a questo proposito tra la possibile comparsa di emorragie minori (epistassi, menorragia, ematuria, emorragia gengivale ecc.) e di quelle maggiori, che richiedono un immediato intervento medico. Deve essere spiegato che la dose del farmaco (che deve essere assunta in unica somministrazione il pomeriggio o la sera prima di coricarsi, purché lontano dai pasti) può cambiare di volta in volta e che i controlli periodici del PT vengono eseguiti proprio allo scopo di regolare la dose da assumere in base all'effetto ottenuto. Pur potendo variare i tempi del controllo, può essere utile indicare un periodo massimo da non superare comunque mai (p. es. 3-4 settimane). Occorre illustrare il modulo di risposta che viene fornito ai pazienti, contenente il risultato del controllo del PT (espresso in INR) e la prescrizione terapeutica giornaliera, specificando quali sono i valori di INR desiderati come *range* terapeutico nel caso del paziente stesso. È importante raccomandare ai pazienti di non assumere acido acetilsalicilico o altri farmaci antiaggreganti, salvo specifica indicazione da parte di un medico, e comunque di avvertire sempre il medico circa eventuali cambiamenti del trattamento farmacologico complessivo. È utile inoltre che il paziente avverta sempre il farmacista dell'uso di anticoagulanti orali ogni volta acquista farmaci da banco. L'uso di iniezioni intramuscolari, soprattutto con volumi elevati, andrebbe evitato. Può essere anche utile indicare al malato quali farmaci può utilizzare come analgesici e antipiretici al bisogno. Per quanto riguarda la dieta non sono necessarie restrizioni particolari, ma è importante raccomandare abitudini alimentari costanti, evitando accuratamente eccessi per quanto riguarda l'assunzione sia di cibo sia di bevande alcoliche che possono essere assunte ma con moderazione. Bisogna ricordare di evitare di consumare grandi quantità di alimenti ricchi in vitamina K, quali verdure, broccoli, uova ecc (§ 7.7). Le pazienti in età fertile devono essere informate circa il rischio teratogeno che la TAO com-

porta, specie nelle fasi iniziali della gravidanza. Si deve raccomandare loro di informare preventivamente il medico circa una volontà di gravidanza e comunque di comunicare immediatamente un eventuale inizio di gravidanza, o anche solo un ritardo del ciclo mestruale (i problemi legati alla gravidanza sono esaminati in dettaglio nel § 10.2). Vanno sconsigliati sport ad elevato rischio di trauma.

Durante il colloquio iniziale deve essere fornito al paziente il libretto educativo appositamente preparato e distribuito dall'AIPA e dalla FCSA (alle quali rivolgersi per fornitura): *Vademecum del Paziente Anticoagulato*, con il consiglio di leggerlo a domicilio e di chiedere spiegazioni in occasione del successivo controllo in caso di dubbi o difficoltà di comprensione. Ogni paziente deve portare sempre con sé un cartellino (da conservare tra i documenti personali) che indica chiaramente l'uso di anticoagulanti orali. Può essere anche utile consegnare una sintesi dei consigli. Disponendo di un computer è possibile stampare il testo volta per volta. Un esempio è riportato nella pagina seguente.

Numerosi dati indicano che i pazienti anticoagulati non sono sufficientemente informati sulle potenziali complicazioni e sui rischi legati alla terapia. Si registra comunque un divario notevole tra le informazioni che vengono date ai pazienti e quello che essi ritengono di conoscere sulla terapia anticoagulante. Risulta inoltre che i medici non forniscono sufficienti informazioni e raccomandazioni ai pazienti e che i pazienti a loro volta non sono in grado di comprendere e di utilizzare i consigli ricevuti.

L'educazione sanitaria del paziente anticoagulato risulta molto importante sia per la percezione della qualità della vita, sia per la *compliance* nei riguardi del trattamento anticoagulante.

È evidente che l'obiettivo di informare ed educare il paziente secondo i criteri sopra riportati è raggiungibile solo nel corso di più incontri con un rinforzo costante dei messaggi e necessita di una periodica verifica per accertarsi della reale comprensione da parte del paziente e dei famigliari.

In modo schematico ci sembra opportuno ricordare che inizialmente ci si deve accertare soprattutto della comprensione di:

PER IL PAZIENTE CHE UTILIZZA ANTICOAGULANTI ORALI

PUNTI IMPORTANTI

1. In caso di dubbio non esitate mai a chiedere! Il telefono è fatto per questo!
2. Portate sempre con voi, tra i documenti, un cartellino che indichi chiaramente che utilizzate anticoagulanti orali.
3. Non assumete farmaci (anche d'erboristeria) senza aver prima parlato col medico o col farmacista, ricordando che utilizzate gli anticoagulanti. Evitate iniezioni intramuscolari.
4. Assumete l'anticoagulante orale sempre alla stessa ora (circa un'ora prima di cena o circa 3 ore dopo cena).
5. Adottate un sistema certo per non confondervi nell'assunzione del farmaco (ad esempio segnare sul calendario la dose da assumere nei giorni successivi e spuntare subito dopo aver preso il farmaco). Potete scegliere il sistema a voi più comodo, ma deve essere sicuro!
6. Rispettate sempre i tempi prescritti tra un controllo e l'altro (se "saltate" i controlli il rischio di problemi aumenta).
7. Seguite la dieta che preferite, ma siate costanti nell'uso dei cibi riportati nella successiva tabella.
8. Evitate sport o attività rischiose per traumi o ferite.
9. In caso di piccoli sanguinamenti applicare una forte pressione con fazzoletto o garza puliti in modo da fermare o ridurre l'emorragia (se sanguinamento nasale comprimere con forza con due dita la punta del naso per almeno 3-4 minuti d'orologio e poi attendere prima di risoffiarsi il naso). Se il sanguinamento sembra importante recarsi in pronto soccorso; se il sanguinamento persiste senza essere importante contattare il medico o recarsi in pronto soccorso; se il sanguinamento si arresta con facilità comunicare il fatto comunque, senza urgenza, al medico.
10. Avvisare il medico in caso di:
 - a) urine molto scure o rossastre,
 - b) feci nerastre,
 - c) comparsa di "disturbi di stomaco" non presenti in precedenza,
 - d) mestruazioni chiaramente più abbondanti del solito.

DIETA

Il paziente deve assumere una dieta priva di notevoli variazioni nel contenuto di vit. K; in caso di modifiche importanti delle abitudini alimentari (es. divenire vegetariano) è necessario avvertire in anticipo il medico.

Da evitare	prezzemolo (consentito solo come "ornamento"), verze
Attenzione per variazioni >100 gr	broccoli, cavoletti, cavolo cappuccio, spinaci, cime di rapa, germogli, lattuga
Attenzione per notevoli variazioni	asparagi, avocado, piselli, lenticchie, semi di soia, altra insalata verde, fegato

NUMERI TELEFONICI UTILI

Dott.; studio: cellulare
Ospedale/Centro.....
Pronto intervento118

- scopi e rischi della TAO (eventualmente è possibile utilizzare un sussidio visivo analogo a quello delle pagine seguenti.);
- durata della terapia a breve termine (3-6 mesi) o a lungo termine (a vita);
- necessità di controlli periodici sia clinici che di laboratorio;
- necessità di una meticolosa assunzione del farmaco anti-coagulante (è necessario indagare accuratamente il “metodo” che il malato intende adottare per garantire questa meticolosità: vedi anche il Capitolo 6 – Gestione della TAO”).

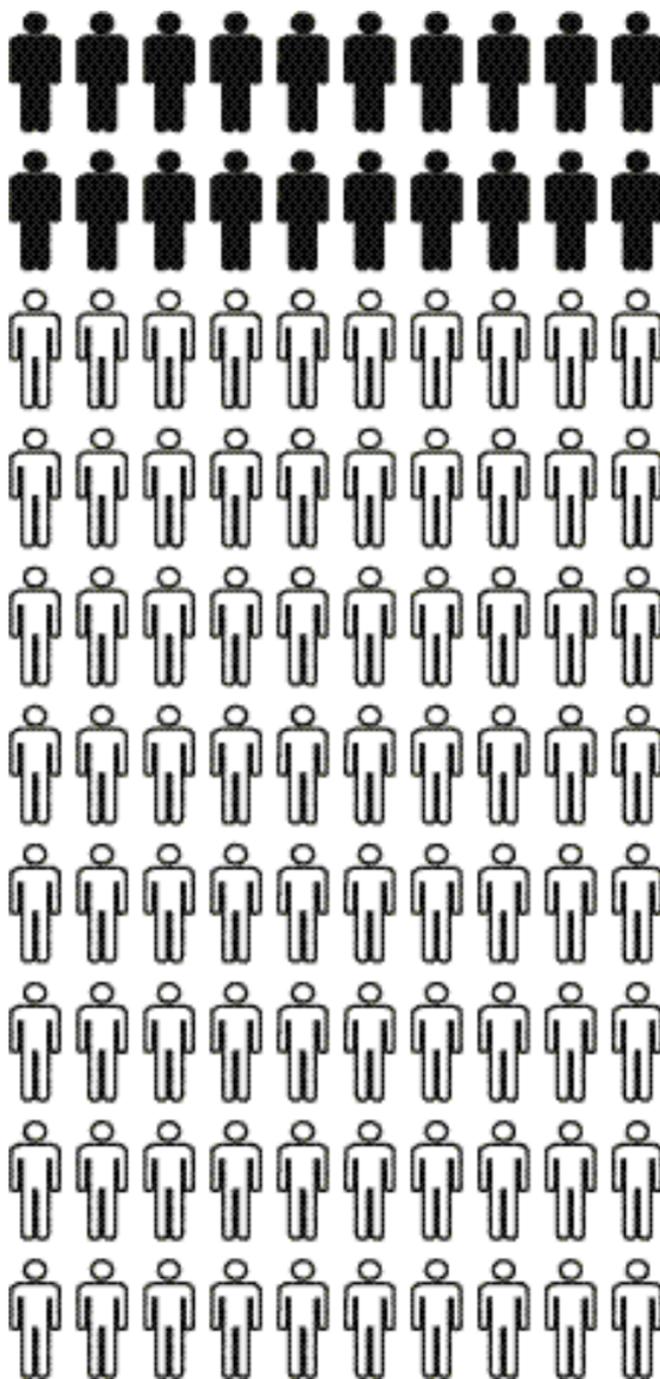
Negli incontri successivi, pur senza dimenticare di domandare al paziente se sussistono dubbi in merito ai punti precedenti, è possibile focalizzare l'attenzione su:

- comportamento da tenere per evitare la dimenticanza di assumere il farmaco (segnali sul proprio diario ecc.), avvertendo che in caso di dimenticanza è meglio evitare di assumere la dose dimenticata in aggiunta a quella del giorno successivo;
- la possibilità di interferenze farmacologiche (in grado sia di aumentare l'effetto del farmaco – aumento del rischio emorragico –, sia di ridurre l'effetto – aumento del rischio trombotico), fornendo una lista di farmaci sicuri per evenienze comuni (febbre, dolori ecc.);
- la pericolosità di variazioni spontanee della dose: una dose maggiore può aumentare il rischio emorragico, una minore può aumentare quello trombotico;
- la necessità di contattare immediatamente il medico (o altri che devono essere chiaramente specificati in caso di mancato reperimento del curante) in caso di comparsa di emorragie, sia maggiori sia minori, affinché possa essere controllato immediatamente l'INR e l'emocromo, e sia valutata l'opportunità di una sospensione della TAO e/o la somministrazione di antidoto;
- la necessità di informare con adeguato anticipo il medico circa interventi chirurgici programmati, sia maggiori sia minori (estrazioni dentarie, ecc), al fine di poter utilizzare appropriati protocolli di riduzione o sospensione della TAO, con sostituzione temporanea con eparina a seconda delle esigenze del caso;

Esempio di sussidio visivo per facilitare il consenso

(questo esempio è una rappresentazione di fantasia;

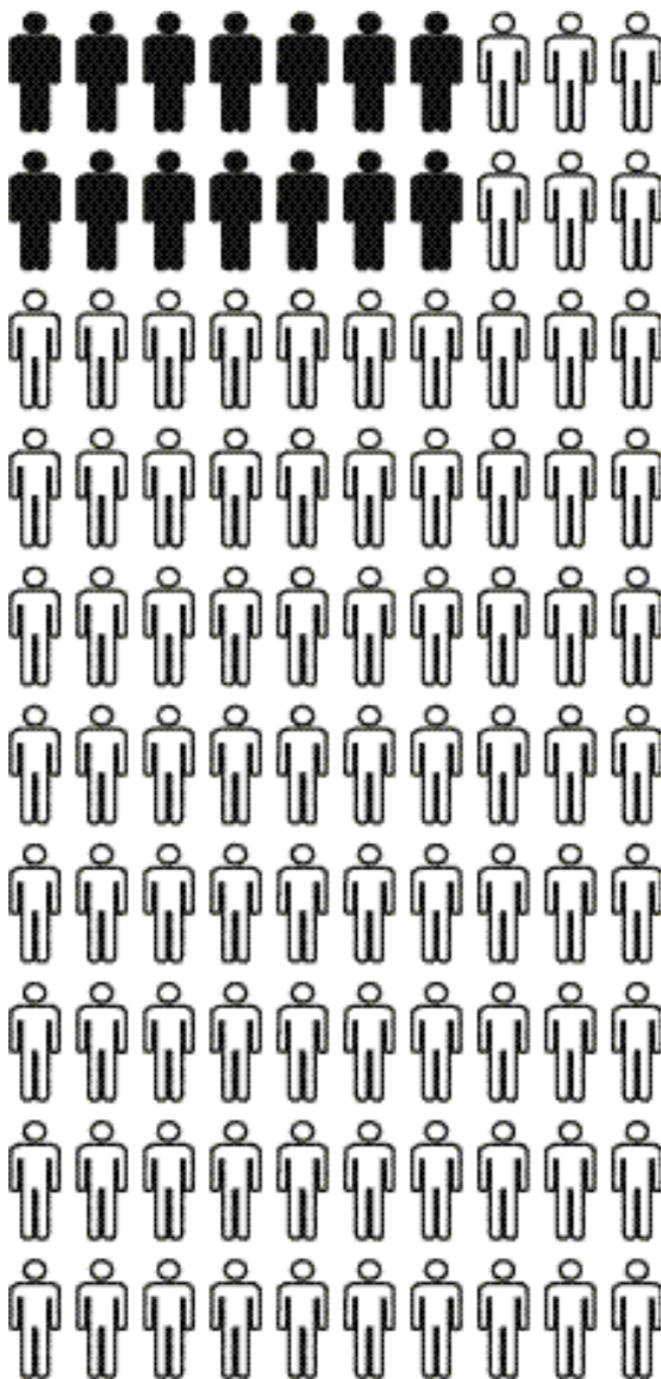
Senza terapia anticoagulante la probabilità di ictus nel prossimo anno è circa del 20%. Questo corrisponde al totale degli uomini scuri rispetto a quelli bianchi



informato del paziente

le percentuali di rischio vanno calcolate caso per caso)

Con terapia anticoagulante la probabilità di ictus nel prossimo anno è circa del 14%. Questo corrisponde al totale degli uomini scuri rispetto a quelli bianchi



- rapporto tra condotta della TAO e lo stato di salute generale del paziente, che può interferire con il livello di anti-coagulazione. In particolare a questo proposito si dovrà porre particolare attenzione a stati febbrili per malattie intercorrenti (influenza, bronchiti, infezioni delle vie urinarie ecc.), invitando il paziente a segnalarli al fine di valutare l'opportunità di modificare la dose dell'anticoagulante e/o la data di controllo (che sarà più ravvicinata rispetto al previsto anche a causa di eventuale associazione di farmaci – antibiotici, antiinfiammatori, analgesici – che interferiscono con gli anticoagulanti);
- necessità di mantenere una dieta avente un contenuto relativamente costante di vitamina K (vedi sopra il foglio con le istruzioni per il paziente); in caso di importanti modificazioni del regime alimentare (p. es. divenire vegetariano o iniziare diete particolari) è indispensabile avvertire con anticipo il medico.

6. GESTIONE DELLA TAO

6.1 Aspetti organizzativi in Medicina Generale

Le modalità particolari di lavoro della medicina generale impongono alcune brevi considerazioni.

La semplice scelta del dosaggio anticoagulante a seconda dell'INR non rappresenta che la minima (e la più semplice) parte dell'attività richiesta. Indispensabile è l'organizzazione che garantisca al paziente le condizioni per una buona qualità della sorveglianza, secondo i criteri riportati nei paragrafi successivi. È quindi indispensabile che il medico valuti e programmi il carico di lavoro rappresentato da ciascun paziente, disponga di adeguati spazi di tempo per i colloqui iniziali e registri in modo preciso e costante tutti i dati indispensabili, utilizzando possibilmente un database che consenta una verifica di qualità (§ 6.7). È necessario che il paziente possa rivolgersi ad un sanitario competente in caso di necessità: ciascun medico, valutando la realtà locale ed il suo stile di lavoro dovrà dare comunque indicazioni precise al paziente affinché, in caso di necessità, possa trovare sempre un collega affidabile. In pratica può essere opportuno informarsi sulle strutture disponibili in zona, prendendo, se necessario, contatti diretti per concordare le procedure da riferire poi al paziente. Ovviamente il paziente deve essere in grado di fornire tutte le informazioni utili e per questo motivo deve essere sempre in grado di produrre la documentazione necessaria. In questo senso può anche essere sufficiente informare il malato di portare con sé gli ultimi 4-5 valori di INR con i dosaggi dell'anticoagulante, gli altri farmaci che dovesse utilizzare al momento e la documentazione inerente alle principali patologie. Un problema particolare può essere rappresentato dai periodi di sostituzione. A meno che siano molto brevi è importante che il sostituto dia adeguate garanzie per la gestione della TAO.

6.2 Principi generali della TAO

Scopo fondamentale di questa terapia è quello di deprimere, in modo controllato e reversibile, la coagulabilità del sangue per ottenere la massima protezione possibile dagli incidenti tromboembolici con il minimo rischio di emorragie. Tale grado di anticoagulazione, che varia a seconda delle differenti condizioni morbose, viene definito "range terapeutico".

Per ottimizzare l'efficacia e la sicurezza degli anticoagulanti orali occorre che i pazienti siano periodicamente controllati, sia dal punto di vista laboratoristico (effetto biologico del farmaco) sia clinico.

6.3 Meccanismo d'azione degli anticoagulanti orali (AO)

Gli AO sono composti a basso peso molecolare, derivati dalla cumarina (dicumarolo,) rapidamente e facilmente assorbiti se somministrati per via orale. Nel sangue si legano alle proteine (albumina) per il 97-99%, cosicché soltanto una piccola frazione di tutta la sostanza (quella libera in equilibrio dinamico con quella legata) è farmacologicamente attiva. La loro emivita plasmatica e, di conseguenza, la loro durata di azione varia in rapporto al tipo di farmaco e alla dose somministrata. Il metabolismo degli anticoagulanti orali avviene quasi totalmente nel fegato, mentre i loro metaboliti vengono escreti nelle urine e nelle feci.

Questi farmaci agiscono bloccando, negli epatociti, la riduzione della Vitamina K-epossido a Vitamina K, mediante inibizione competitiva dell'enzima epossido-reduttasi. In questo modo viene impedita la gamma-carbossilazione dei fattori II, VII, IX, X, già sintetizzati dalle cellule epatiche, carbossilazione che è indispensabile per la loro attività biologica. Tale effetto è proporzionale alla dose di farmaco assunta, a parità di molte altre condizioni biologiche e cliniche.

6.4 Farmaci anticoagulanti orali attualmente disponibili in Italia: caratteristiche e loro scelta

I derivati dicumarolici dotati di attività anticoagulante disponibili al momento in Italia sono: a) warfarina sodica [3-(-acetoneilbenzil)-4-idrossicumarina], (COUMADIN® Crinos Industria Farmacobiologica SpA, Como, compresse da 5 mg); b) acenocumarolo [3-(-acetoneil-p-nitrobenzil)-4-idrossicumarina], [SINTROM® Ciba-Geigy SpA, Saronno (VA)], compresse da 4 mg e, dal giugno 1995, compresse da 1 mg.

Entrambi sono rapidamente assorbiti nel tratto gastrointestinale e raggiungono il picco di concentrazione plasmatica in 90 minuti, circolando legati all'albumina. Si concentrano nel fegato, ove vengono metabolizzati seguendo vie differenti e vengono escreti con la bile o con le urine.

I due farmaci (al di là delle diverse preparazioni farmaceutiche, 5 mg, 1 e 4 mg) si differenziano essenzialmente per la diversa emivita biologica. La warfarina è prodotta come miscela racemica di due isomeri ottici, levo- e destrogiro. Entrambe le forme sono rapidamente assorbite, ma sono dotate di emivita plasmatica abbastanza diversa, 46 ore per l'isomero destrogiro, 32 ore per l'isomero levogiro, farmacologicamente più potente. L'acenocumarolo, invece, presenta una emivita valutata in circa 12 ore, decisamente più breve di ciascuna delle forme della warfarina. È stato dimostrato che tale caratteristica determina una fluttuazione dei livelli plasmatici del Fattore VII nel corso dell'assunzione di acenocumarolo somministrato ogni 24 ore.

Sulla base di tali peculiarità (farmacologiche e di formulazione) è possibile esprimere un criterio che informi la scelta dell'anticoagulante orale: la warfarina per la sua emivita più lunga ha un effetto più stabile sull'inibizione della sintesi dei fattori Vitamina K-dipendenti ed è il farmaco di prima scelta nei trattamenti di lunga durata con una unica somministrazione quotidiana. L'acenocumarolo invece presenta il vantaggio di una reversibilità dell'effetto anticoagulante teoricamente più rapida, che può risultare utile in caso di emorragia da sovradosaggio, e dall'altra della disponibilità in diverse preparazioni commerciali. La preparazione da 1 mg può aumentare la *compliance* dei pazienti che presentino difficoltà nella manipolazione del farmaco in frazioni di compressa (anziani, disabili, non vedenti ecc.).

6.5 Inizio della TAO:dose di induzione, orario, e modalità di assunzione

La TAO può essere cominciata con una dose di mantenimento (p. es. 5 mg di warfarina) o con una moderata dose di carico, che sia approssimativamente il doppio della dose media di mantenimento.

Se la necessità di iniziare la TAO non è urgente (p. es. fibrillazione atriale cronica stabile), il trattamento può essere iniziato con una dose di 5 mg al giorno di warfarina; questo dosaggio consente il raggiungimento di una anticoagulazione stabile in 5-7 giorni.e quindi il primo controllo dell'INR può essere programmato il 5° giorno. Nel caso il paziente sia molto anziano o, comunque, a rischio emorragico, può essere prudente iniziare con dosaggi anche più bassi (1,25 o 2,5 mg) in assenza di

urgenza. In questa situazione è opportuno ricordare che in quinta giornata il livello stabile di anticoagulazione potrebbe non essere ancora raggiunto. Nel caso quindi si sia lievemente al di sotto del *range* desiderato può essere opportuno non modificare la dose di farmaco, ma ripetere il controllo dopo 3-4 giorni. Al contrario, se si è ai limiti superiori o lievemente oltre il livello desiderato, si può considerare una riduzione del dosaggio ed un controllo a 5-6 giorni.

Se l'effetto antitrombotico è più urgente (p. es. cardiopatie ad alto rischio di embolizzazione), la warfarina può essere iniziata al dosaggio di 10 mg al giorno per i primi due giorni e di 5 mg nei due giorni successivi, con controllo dell'INR dopo 4 giorni e poi ogni 4-7 giorni fino a raggiungere e mantenere un valore nel *range* terapeutico.

L'assunzione va effettuata in unica somministrazione, sempre alla stessa ora del giorno, possibilmente lontano dai pasti nel pomeriggio o alla sera, possibilmente in un'orario che consenta di modificare il dosaggio quando venga comunicato il risultato del controllo dell'INR.

6.6 Il controllo di laboratorio della TAO: il tempo di protrombina

Fattori di variabilità e standardizzazione del PT

Numerose sono le variabili preanalitiche ed analitiche che influenzano il PT e che rendono problematica la comparabilità dei risultati prodotti in laboratori diversi, ma anche quelli prodotti nello stesso laboratorio in giorni diversi. Poiché il dosaggio del farmaco anticoagulante si basa esclusivamente sul risultato del test, è evidente quanto sia importante la standardizzazione delle procedure preanalitiche ed analitiche.

Variabili preanalitiche

Il medico è direttamente interessato solo quando esegua personalmente il prelievo, ma può essere importante conoscere il problema per valutare eventuali risultati inatesi monitorando l'INR.

Il sangue deve essere ottenuto da puntura venosa netta, con minima stasi, allo scopo di evitare la contaminazione con sostanze tissutali che attiverrebbero precocemente ed in maniera incontrollata la coagulazione. La raccolta e successiva conservazione del sangue deve sempre essere effettuata con mate-

riale non contattante (siringhe e provette di plastica o vetro accuratamente siliconato). L'uso di sistemi a vuoto per l'esecuzione del prelievo, oltre che consentito, dovrebbe essere incoraggiato perché permette una più efficace standardizzazione di questa importante fase preanalitica. Anticoagulante e sangue devono essere miscelati rapidamente, in rapporto costante 1:9. Poiché l'anticoagulante resta confinato alla fase plasmatica, la sua concentrazione dipenderà dall'ematocrito del paziente in esame (più alto è l'ematocrito, maggiore è la concentrazione del citrato nel plasma e viceversa). Plasmi ipercitrati portano a tempi di coagulazione proporzionalmente più lunghi e viceversa. In teoria, sarebbe importante procedere ad un aggiustamento della proporzione fra sangue ed anticoagulante in tutti quei casi in cui si dovessero riscontrare deviazioni dell'ematocrito dalla normalità. In pratica, ci si può limitare a correggere la quantità di anticoagulante (esistono allo scopo apposite tabelle o formule) a valori estremi di ematocrito (p. es. inferiori a 30% e superiori a 60%). Maggiori e più pericolose deviazioni dal corretto rapporto si ottengono molto spesso con l'uso improprio dei sistemi a vuoto: p. es. eccessiva fretta nell'eseguire il prelievo, o provetta difettosa con vuoto insufficiente. Subito dopo il prelievo il sangue deve essere centrifugato ($2.000\times g$, corrispondenti a circa 3.500-4.000 rpm con le comuni centrifughe da banco) e il plasma conservato a temperatura ambiente per un massimo di 3-4 ore. Bisogna evitare di conservare il plasma a temperature inferiori a quella ambiente, pena la probabile attivazione del fattore VII, con conseguente accorciamento del tempo di coagulazione. Se conservato per lungo tempo, il plasma deve essere mantenuto in provetta accuratamente tappata, ad evitare l'eccessiva perdita di CO_2 con variazioni significative del pH.

Variabili analitiche

Non sono d'interesse diretto del medico. È indispensabile che il laboratorio di riferimento esegua controlli di qualità periodicamente.. Si ricorda che questi controlli sono un prerequisito indispensabile per l'ammissione di un Centro alla FCSA

6.7 Il controllo di qualità clinica della TAO

Sin dal 1948 Wright e coll., fra i primi ad utilizzare la TAO nella prevenzione delle tromboembolie, concludevano: «Non basta affermare che ad un paziente sono stati somministrati

farmaci anticoagulanti. Le domande alle quali bisogna dare risposta sono: in che quantità, per quanto tempo, quali livelli di efficacia sono stati ottenuti, quanto a lungo tali livelli sono stati mantenuti. Queste informazioni sono necessarie per stabilire se un insuccesso è stato provocato dalla terapia di per se stessa o se la responsabilità ricade su coloro che la somministrano.»

La valutazione di efficacia della TAO può avvenire attraverso la registrazione della incidenza delle complicanze emorragiche o trombotiche (qualità clinica) e attraverso l'analisi del tempo trascorso da ciascun paziente entro i limiti terapeutici prefissati (qualità del trattamento).

L'analisi della qualità del trattamento si è potuta eseguire in modo corretto e comparabile fra diversi Centri per la Sorveglianza della TAO (CSA), solo dopo la standardizzazione del modo di misurare il livello di anticoagulazione, con l'introduzione del sistema ISI/INR. Questo sistema (per maggiori approfondimenti si rimanda ad apposite pubblicazioni), tra gli altri vantaggi ha permesso di assegnare livelli terapeutici specifici per diverse patologie, consentendo di valutare obiettivamente il grado di anticoagulazione raggiunto rispetto agli obiettivi prefissati.

Recenti studi condotti per valutare l'efficacia della TAO nella prevenzione del tromboembolismo in pazienti sopravvissuti all'infarto del miocardio hanno dimostrato che i risultati positivi ottenuti erano correlati con l'adeguatezza della TAO (il livello di efficacia venne stimato intorno al 65-70% di controlli entro il *range* terapeutico).

L'analisi della qualità del trattamento dovrebbe essere applicata anche nella pratica quotidiana da chiunque sia responsabile della TAO, in quanto solo mediante opportune analisi statistiche sui valori di anticoagulazione raggiunti nei pazienti è possibile verificare ed eventualmente correggere disfunzioni del trattamento

Il miglioramento della qualità del trattamento non ha solo un valore puramente statistico, ma può avere implicazioni cliniche importanti. Migliorando l'adeguatezza della TAO si ottiene un netto miglioramento della qualità clinica, con riduzione importante delle complicanze tromboemboliche. È quindi indispensabile che si applichi con periodicità e costanza l'analisi della

adeguatezza della TAO, per garantire ai propri pazienti il massimo della efficacia terapeutica possibile.

L'analisi della qualità del trattamento ha permesso di valutare anche altri aspetti della condotta pratica della TAO.

Si è potuto, infatti, verificare obiettivamente che i primi mesi di trattamento sono un momento critico, degno quindi di attenzione particolare, in quanto in questo periodo i pazienti risultano non adeguatamente trattati per una gran parte del tempo.

Si è dimostrato inoltre come sia nettamente migliore il trattamento erogato da strutture specificamente organizzate per la sorveglianza della TAO (Centri di Sorveglianza), rispetto a quello dei pazienti seguiti direttamente dai medici curanti.

È stato possibile anche confrontare la differenza della qualità del trattamento a seconda che la TAO fosse prescritta nel modo usuale rispetto a quella prescritta con sistemi informatizzati, come pure confrontare la performance di differenti sistemi informatizzati.

6.8 Metodi per la valutazione statistica della qualità del trattamento

Analisi dei valori di INR (calcolo della percentuale di controlli entro i limiti terapeutici)

- a) Calcolo cumulativo della percentuale di INR entro i limiti terapeutici rispetto al numero totale dei controlli.

Questo tipo di approccio, che è il più semplice, non riflette tuttavia con obiettività l'adeguatezza o meno della TAO, in quanto può essere falsato dal maggior peso statistico dei pazienti poco stabili, che sicuramente hanno un numero di controlli maggiore nei periodi considerati, rispetto ai pazienti stabili.

- b) Calcolo della percentuale di INR entro i limiti terapeutici impiegando un solo controllo per paziente in un determinato periodo (*cross section of files*). Questo metodo, anch'esso di semplice esecuzione, pur riflettendo con una certa obiettività l'adeguatezza del trattamento, può essere criticabile in quanto impiega solo un limitato numero di controlli per ciascun paziente.

- c) Calcolo nel singolo paziente del numero dei controlli entro i limiti terapeutici rispetto al numero globale per un determinato periodo e successiva suddivisione dei pazienti in classi di qualità di trattamento. Analisi abbastanza semplice ed obiettiva, tuttavia non tiene conto delle eventuali oscillazioni dell'INR fra un controllo ed il successivo.

Analisi discontinua del tempo trascorso da ciascun paziente entro i limiti terapeutici

- a) Le settimane trascorse entro i limiti terapeutici sono calcolate assegnando tutto il tempo compreso fra due controlli al livello di INR determinato ad un solo controllo, presupponendo che in caso di uscita dell'INR dai limiti fissati le settimane intercorrenti fra due controlli vengano assegnate interamente al controllo successivo. Questo modo di calcolo non risulta obiettivo in quanto presuppone un cambiamento troppo drastico e repentino del livello di anticoagulazione fra un controllo ed il successivo, e quindi non riproduce quanto avviene nella realtà.
- b) Calcolo delle settimane trascorse entro i limiti suddividendole equamente fra un controllo ed il successivo. Questo metodo rappresenta un miglioramento rispetto al precedente in quanto rispecchia in modo abbastanza corretto quanto può avvenire nella realtà dei singoli pazienti; esso, infatti, permette di verificare il livello di anticoagulazione in funzione del tempo trascorso fra un controllo ed il successivo.

Analisi continua del tempo trascorso entro i limiti terapeutici.

È il calcolo del numero di giorni che ciascun paziente ha trascorso entro categorie successive e ristrette di INR, con progressione di frazioni di INR di 0,1, tra un controllo ed il successivo. Derivato dal metodo precedente, esso ne costituisce un miglioramento ed attualmente è il più affidabile per una corretta valutazione dell'adeguatezza della TAO.

Presupposto di questo metodo di analisi è che i valori di INR fra un controllo ed il successivo varino linearmente nel tempo per frazioni ridotte di INR. In questo modo per ogni paziente viene fatta una stratificazione del numero di giorni trascorsi in una determinata e ristretta categoria di INR: successivamente queste stratificazioni di giorni vengono raggruppate per tutti i pazienti analizzati per le varie frazioni di INR, consentendo di stabilire il reale tempo trascorso nell'ambito terapeutico o entro determinati livelli ristretti di INR.

Il metodo valuta abbastanza obiettivamente quanto avviene nei pazienti sottoposti alla TAO fra un controllo ed il successivo. Se un paziente ad un controllo risulta al di sotto del livello terapeutico ed al successivo al di sopra, con questo metodo è possibile stimare anche il tempo che necessariamente il paziente ha trascorso entro l'ambito terapeutico per passare da un valore di INR al successivo.

L'applicazione di analisi statistiche più raffinate per la valutazione della adeguatezza della TAO richiede un sistema informatizzato di archiviazione dei dati e l'applicazione di particolari programmi di analisi. Tuttavia in assenza di tali mezzi si possono, con facilità, impiegare analisi semplici (tipo *cross-section of files*), che sono possibili anche senza informatizzazione dei dati.

È quindi indispensabile porsi nelle condizioni organizzative atte a valutare l'efficacia del trattamento erogato ai propri pazienti, in quanto solo la verifica costante e periodica della qualità del trattamento, permettendo di evidenziare nei propri pazienti eventuali manchevolezze nella prescrizione della TAO, consente di prendere i provvedimenti più opportuni per incidere positivamente sulla qualità di vita dei pazienti.

L'efficacia della TAO dipende fondamentalmente dalla qualità del controllo laboratoristico del livello di anticoagulazione, dalla abilità nella regolazione del farmaco, dalla attiva partecipazione del paziente, ma anche dal contesto organizzativo

6.9 Informatica e condotta della TAO

L'informatizzazione del lavoro medico ha ultimamente, avuto un grande sviluppo, in particolare utilizzando le applicazioni tradizionali nel campo della archiviazione dei dati, della stesura dei referti e delle elaborazioni statistiche (Tabella 4).

L'utilizzo di un adeguato programma computerizzato per la gestione della cartella clinica è altamente desiderabile per il medico che desidera seguire i pazienti in TAO. In particolare è indispensabile un sistema che permetta un'accurata archiviazione dei valori di INR, dei dosaggi utilizzati, della comparsa di complicanze e di eventuali annotazioni. È anche utile la possibilità di segnalazione automatica di interazioni farmacologiche, anche se ciò non sostituisce minimamente la valutazione diretta del medico. Ovviamente il computer non è indispensa-

bile, ma in sua assenza il medico deve garantire comunque i criteri qualitativi di cui sopra, oltre che la possibilità di eseguire analisi statistiche sui suoi dati. Quest'ultimo aspetto rende comunque molto pesante il carico di lavoro di chi non utilizza il computer per la gestione delle cartelle cliniche.

Tabella 4 – Applicazioni informatiche nella sorveglianza della TAO

Archivio dati pazienti
Refertazione ottimizzata
Calendario dei prossimi controlli
Controllo di qualità clinica e altre elaborazioni statistiche
Connessione diretta con il laboratorio analisi
Rete integrata di unità (<i>data bank</i>)
Prescrizione "automatica"
Previsione della dose di mantenimento

Recentemente sono stati introdotti dei programmi applicativi "dedicati" alla sorveglianza della TAO, cioè specificamente studiati per la risoluzione dei problemi peculiari posti da questa terapia. Studi preliminari, sia retrospettivi che prospettici, hanno anche permesso di validare in qualche caso l'utilità di tali programmi, documentando una migliore "qualità del trattamento" in gruppi di pazienti seguiti con il computer versus una sorveglianza di tipo tradizionale.

È possibile acquistare questi programmi direttamente dai produttori e utilizzarli "in parallelo" al programma di cartelle cliniche (senza comunicazione, quindi, tra i due programmi). L'integrazione di un *software* nel programma di gestione della cartella è sicuramente preferibile, consentendo l'integrazione in un unico sistema di tutte le informazioni utili, evitando, tra l'altro, l'inutile duplicazione di dati. Attualmente, per quanto a nostra conoscenza, l'unico programma che integra il controllo di qualità della TAO è Millennium[®] che utilizza l'analisi continua del tempo trascorso in range terapeutico.

In sintesi, è indispensabile garantire una precisa verifica della "qualità" del trattamento, controllata oltre che dal punto di vista clinico (registrazione e calcolo della frequenza delle complicanze emorragiche o degli incidenti tromboembolici), anche dal punto di vista laboratoristico, attraverso l'analisi statistica dei valori di INR.

6.10 Le responsabilità legali

Il controllo della TAO rappresenta un atto medico dal quale possono derivare danni, transitori o permanenti, al paziente anche in seguito ad una non corretta gestione del trattamento. In generale, ciascun medico dovrebbe mettersi nelle condizioni di poter dimostrare che il controllo della TAO viene eseguito in modo corretto, sulla base delle conoscenze più attuali derivanti dalla letteratura medica e dalle raccomandazioni delle autorità scientifiche e sanitarie.

Ogni paziente deve avere una cartella clinica individuale in cui vengono registrati i dati dell'esame clinico iniziale, i successivi controlli clinici e di laboratorio con le prescrizioni della terapia e le convocazioni per i controlli successivi.

L'educazione del paziente ad una corretta conduzione della TAO rientra tra i vari compiti di chi è responsabile del monitoraggio della terapia. Il paziente dovrebbe essere informato su tutti gli aspetti pratici della gestione della TAO e sui possibili rischi del trattamento. È opportuno che il paziente dia, all'inizio del trattamento, il suo consenso informato. Per migliorare la possibilità di una reale comprensione da parte del paziente si possono utilizzare ausilii visivi (vedi Cap. 5: Il consenso e la collaborazione del paziente). Nonostante tutti gli sforzi possibili rimarrà comunque una percentuale non bassa di malati (circa un quinto secondo alcuni studi) che non riesce a comprendere in modo adeguato i termini del problema. In questi casi la posizione del medico è oggettivamente difficile, anche se il coinvolgimento consapevole dei familiari può essere di grande aiuto.

7. I PROBLEMI PIU' FREQUENTI GESTENDO LA TAO

7.1 Passaggio dalla terapia eparinica alla TAO

È attualmente raccomandato di iniziare precocemente la warfarina (5-10 mg/die), sin dal 2°-3° giorno di terapia eparinica, sospendendo l'eparina quando l'INR raggiunge valori > 2 per due giorni consecutivi. In questo modo, si riduce il periodo di trattamento con l'eparina con il vantaggio di abbreviare l'ospedalizzazione del paziente e ridurre il rischio di piastrinopenia da eparina.

Due studi clinici randomizzati in pazienti con trombosi venosa prossimale hanno dimostrato che la terapia eparinica di breve durata (4-5 giorni) è altrettanto efficace e ben tollerata di quella più prolungata (9-10 giorni). Peraltro, questa conclusione non può essere estesa con sicurezza anche ai pazienti con trombosi ileofemorale massiva o embolia polmonare grave, perchè questi casi erano esclusi o poco rappresentati nei due trials.

Il controllo di PT e APTT deve essere eseguito tutti i giorni fino alla sospensione dell'eparina. Per eseguire il PT è preferibile utilizzare metodi poco sensibili alla presenza di eparina, come quelli basati sulla pre-diluizione del campione o contenenti polibrene.

7.2 Come sospendere la TAO

Non è finora disponibile nessuno studio clinico prospettico che dimostri l'utilità di sospendere gradualmente la TAO stessa. È pertanto comunemente ritenuto non necessario ridurre gradualmente il dosaggio prima dell'interruzione completa.

Prima di sospendere la TAO al termine del previsto periodo di trattamento, è consigliabile effettuare comunque una visita medica, con opportuni accertamenti, al fine di escludere che siano sopravvenute altre condizioni cliniche tali da giustificare la prosecuzione della terapia stessa per motivi diversi da quelli che erano stati alla base dell'indicazione originaria.

7.3 Resistenza agli anticoagulanti orali (AO)

Come noto, la risposta al trattamento con AO è estremamente variabile, dipendendo da molti fattori individuali e/o ambientali. Tra questi ve ne sono di poco noti e di scarsamente prevedibili. D'altra parte proprio le possibili fluttuazioni dell'effetto

anticoagulante degli AO, pur con dosi costanti di farmaco, rendono ragione della necessità di un adeguato e costante controllo di laboratorio che prevede intervalli massimi di tempo di poche settimane tra un prelievo e l'altro. Tra le molte possibili cause di fluttuazione, tuttavia, ne esistono alcune almeno in parte preventivabili che è opportuno conoscere per poter prevedere la risposta nel singolo paziente con maggior probabilità di successo. Consideriamo a questo riguardo alcuni punti:

- 1) almeno in parte la risposta agli AO è direttamente proporzionale all'età del paziente, soprattutto prendendo in considerazione i pazienti oltre la quinta decade: sono pertanto mediamente necessarie dosi proporzionalmente più elevate nei soggetti giovani;
- 2) in media, le dosi assolute di AO necessarie a mantenere il desiderato intervallo terapeutico sono direttamente correlate al peso corporeo.

7.4 Pazienti scarsamente sensibili all'effetto degli AO

Non è insolito che un paziente richieda elevate dosi di AO per mantenere l'INR nell'intervallo terapeutico desiderato. I possibili motivi alla base di tale evenienza sono numerosi. Il seguente elenco tenta di dare loro un ordine di frequenza, dai più comuni ai più rari:

- 1) scarsa collaborazione del paziente (errori nell'assunzione);
- 2) interazione con altri farmaci;
- 3) assunzione con la dieta di elevate quantità di vitamina K;
- 4) alterazioni metaboliche (ipotiroidismo, ipercolesterolemia);
- 5) malassorbimento del farmaco;
- 6) fattori genetici.

Come si vede i problemi di gran lunga più frequenti possono essere risolti con un'accurata informazione ed istruzione del paziente che deve assumere la quantità di farmaco prescritta, senza dimenticanze, ad un orario costante (sufficientemente lontano dai pasti) e deve riferire accuratamente la contemporanea assunzione di altri farmaci e le abitudini dietetiche, soprattutto per quanto concerne l'assunzione di verdure ricche in vitamina K.

Tra i farmaci interferenti vanno sicuramente ricordati gli anti-convulsivanti ed in particolare i barbiturici che, per un meccanismo di induzione enzimatica, rendono assai più rapido il metabolismo epatico degli AO riducendone sensibilmente l'emivita.

Più raramente, difficoltà nel raggiungere l'intervallo terapeutico desiderato con dosi "medie" di AO si verifica nei pazienti con alterazioni metaboliche come ipotiroidismo e ipercolesterolemia.

Assai più rari sono i casi descritti di malassorbimento specifico degli AO: generalmente le sindromi da malassorbimento, riducendo l'assorbimento di vitamina K, determinano il problema contrario, cioè una ipersensibilità all'azione degli AO.

Eccezionali sono, infine, i casi descritti di vera resistenza agli AO. Tale fenomeno, raro nell'uomo, è legato ad un carattere ereditario, come confermato dalla descrizione di alcune famiglie con vera resistenza a warfarina geneticamente determinata.

7.5 Terapia con AO nei pazienti "resistenti"

Accertato che il problema non derivi da particolari abitudini dietetiche modificabili, l'aumento delle dosi quotidiane di AO è generalmente sufficiente a raggiungere l'INR desiderato. Dosi quotidiane di 15-20 mg di warfarina (12-16 di acenocumarolo) non sono insolite in pazienti in terapia anticonvulsivante. Non vi sono convincenti segnalazioni di tossicità legata a tali dosaggi e l'unica cautela da raccomandare in questi pazienti è una particolare attenzione a fenomeni di *rebound* in caso di improvvisa sospensione o riduzione del farmaco interferente. In alcuni rari casi la somministrazione refratta degli AO (suddivisa in 2 dosi giornaliere, lontane dai pasti) può facilitare il raggiungimento ed il mantenimento dell'INR desiderato.

Non vi sono studi sul trattamento dei pazienti con resistenza agli AO geneticamente determinata: nell'impossibilità di raggiungere valori terapeutici di INR anche con dosi molto elevate di AO l'unica soluzione attualmente proponibile sembra pertanto l'uso di eparina.

7.6 Paziente con instabilità dei valori di INR

In caso di notevole variabilità dei valori di INR è spesso (ma non sempre) possibile identificare una causa:

- variazione dell'apporto dietetico di vit. K (§ 7.7);
- uso concomitante di farmaci, anche da erboristeria, che interferiscono con gli anticoagulanti (si vedano i numerosi testi in proposito);

- scarsa *compliance* del paziente;
- scarso rispetto dei corretti intervalli di tempo per i controlli dell'INR.

7.7 Dieta, abitudini di vita, fattori stagionali

La vitamina K è essenziale nella carbossilazione dei residui di acido glutamico dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti (II, VII, IX, X) e degli inibitori fisiologici (proteine C ed S). Cambiamenti importanti nell'assunzione di vitamina K possono influire sulla TAO.

Scarsa importanza è stata data alla dieta. In letteratura sono presenti solo dati aneddotici circa la variabilità dell'anticoagulazione orale in seguito all'ingestione di grandi quantità di vegetali. Una dieta a contenuto noto in vitamina K può essere somministrata a pazienti con cattivo controllo della terapia con anticoagulanti orali. È consigliabile raccogliere un'anamnesi particolareggiata circa le abitudini alimentari dei pazienti prima di iniziare il trattamento dietetico mentre può non essere importante trattare i pazienti con diete a basso contenuto in vitamina K a patto che esso, anche se dell'ordine di 300-400 µg/die, sia mantenuto costante. Alcune indicazioni orientative da consegnarsi ai pazienti sono contenute nella Tabella 5.

Le variazioni stagionali del tempo di protrombina indotte dagli anticoagulanti orali non sono clinicamente significative e sono ascrivibili al diverso consumo di verdure a seconda delle stagioni.

7.8 Condotta terapeutica in caso di sovradosaggio e di complicanze emorragiche

Sovradosaggio

Si parla di sovradosaggio quando l'INR è più alto del valore limite superiore del *range* terapeutico assegnato al paziente. Ciò può essere dovuto ad una posologia eccessiva o ad un'aumentata sensibilità del paziente indotta da vari motivi, quali: malattie intercorrenti (diarrea, febbre), assunzione di farmaci interferenti, eccesso alcolico, modificazioni dietetiche, tireotossicosi, epatopatia. Generalmente si ritiene che il sovradosaggio esponga il paziente ad un elevato rischio emorragico quando l'INR supera il valore di 5.

Condotta terapeutica

La condotta terapeutica è subordinata al valore di INR e, soprattutto, alla eventuale presenza di manifestazioni emorragiche, alla loro entità e sede. Quando il valore di INR risulta al di sopra di 5, considerato un valore soglia per il rischio emorragico, la sospensione del trattamento con warfarina per un giorno porta generalmente i valori di INR al di sotto di 5 in 24-48 ore. In alternativa, la somministrazione di 2 mg di vitamina K per os (2 gtt) riporta costantemente l'INR a valori ben al di sotto di 5 entro 24 ore. Tale quantità di vitamina K non induce un successivo periodo di refrattarietà all'anticoagulante orale.

Pertanto in pazienti senza complicanze emorragiche e con valori di INR di poco superiori a 5 (tra 5 e 6), si può sospendere la terapia con warfarina per un giorno o ridurre il dosaggio giornaliero di 1,25-2,5 mg controllando l'INR dopo una settimana. Questo schema di trattamento del sovradosaggio risulta particolarmente applicabile nei pazienti controllati a domicilio ai quali può essere pericoloso affidare l'autosomministrazione di vitamina K.

Nel caso di sovradosaggio con valori di INR superiori a 6 o con valori superiori a 5 ma con una complicanza emorragica (§ 7.9) associata, è conveniente utilizzare vitamina K per os.

I presidi terapeutici a nostra disposizione per trattare le complicanze emorragiche al di là della riduzione o della sospensione della dose, sono rappresentati dalla vitamina K₁ e dagli emoderivati: concentrati di fattori del complesso protrombinico e plasma fresco congelato. La prima richiede almeno 4-6 ore di latenza per divenire efficace se somministrata per via endovenosa; essa pertanto non è adeguata in presenza di emorragie importanti ed inoltre, se data in dosi elevate, può rendere difficile riportare il paziente nel suo *range* terapeutico. I concentrati di complesso protrombinico hanno una efficacia immediata e sono relativamente sicuri dal punto di vista della trasmissione di malattie virali; essi però contengono spesso fattori attivati, con conseguente rischio non solo di ipercorrezione, ma anche di complicanze trombotiche. Più difficile invece la correzione della ipocoagulabilità mediante plasma fresco congelato a causa dei notevoli volumi richiesti; inoltre esso presenta un maggior rischio di trasmissione di malattie virali. Per uno schema di condotta pratica si veda la Tabella 5.

Tabella 5 – Come comportarsi in caso di iperdosaggio (INR >4,5) e nelle emorragie

INR <6 in assenza di emorragia:	sospendere la terapia per 1-2 giorni e poi ridurre il dosaggio di warfarin di 1,25-2,5 mg e controllare INR entro una settimana
INR tra 6 e 10 in assenza di emorragia:	sospendere la terapia e somministrare vit. K 0,5-1 mg per os e ricontrollare INR dopo 24 ore. Successivamente regolarsi in base ai valori di INR
INR <6 e emorragia scarsamente significativa (es. modesta epistassi):	sospendere la terapia, somministrare vit.K. 0,5-1 mg per os, ricontrollare INR entro 24 ore e istruire il paziente a recarsi immediatamente in ospedale in caso di peggioramento dell'emorragia
In situazioni di maggior rischio rispetto ai tre punti precedenti	inviare il paziente al centro ospedaliero

Note:

- può essere utile ricordare che l'effetto della somministrazione di vitamina K si protraggono per alcuni giorni, soprattutto per dosi relativamente elevate.
- in caso di emorragia "maggiore" (Tabella 8) in presenza di INR ≥ 3 il paziente è ad alto rischio di successivi episodi emorragici. Deve quindi essere seguito da un centro specialistico dopo attenta valutazione della reale necessità di proseguire la terapia anticoagulante
- in caso di importante emorragia gastroenterica o renale in presenza di INR ≥ 3 si deve sospettare e ricercare una concomitante patologia neoplastica.

7.9 Complicanze emorragiche della TAO

La complicanza più frequente durante il trattamento anticoagulante è la comparsa di manifestazioni emorragiche spontanee, che possono ovviamente essere a varia localizzazione e di diversa gravità. È estremamente opportuno far riferimento ad un comune sistema di valutazione dell'entità degli eventi emorragici (fatali, maggiori, minori, non rilevanti) secondo lo schema riportato nella Tabella 6.

Sebbene il numero di complicanze emorragiche aumenti in misura esponenziale per valori di INR >4,5, emorragie compaiono anche per valori molto bassi di INR. Nello studio ISCOAT si è verificata un'incidenza di emorragie del 7,6% a/p

in correlazione a valori di INR estremamente bassi (<2; Tabella 7). Ciò conferma il fatto che non sempre la comparsa di manifestazioni emorragiche corrisponde ad un iperdosaggio della terapia, ma talvolta è da mettere in relazione alla presenza di

TABELLA 6 – Classificazione degli eventi emorragici

-
- A) Emorragie fatali**
quando la morte è avvenuta per emorragia (il decesso non sarebbe avvenuto se il paziente non fosse stato in terapia anticoagulante).
-
- B) Emorragie maggiori**
- a) tutti gli eventi emorragici che si verificano nelle seguenti sedi (indipendentemente dalla loro entità):
- intracranici (con conferma TAC e/o RMN),
 - oculari (con riduzione del visus),
 - articolari,
 - retroperitoneali;
- b) tutti gli eventi emorragici per i quali è stata necessaria una soluzione chirurgica o comunque l'applicazione di manovre invasive;
- c) gli eventi emorragici che hanno provocato una riduzione di emoglobina ≥ 2 g/dl, o per i quali è stato necessario trasfondere 2 o più unità di sangue.
-
- C) Emorragie minori**
tutti i fenomeni emorragici che non rientrano nelle categorie sopra riportate.
-
- D) Piccole emorragie (non rilevanti)**
le piccole ecchimosi (meno della grandezza di una moneta e in numero inferiore a cinque), le epistassi saltuarie (che non hanno richiesto tamponamento), il sanguinamento emorroidario occasionale.
-

TABELLA 7 – Incidenza delle complicanze emorragiche registrate nello studio ISCOAT in confronto ai valori medi osservati negli studi disponibili, sia di tipo osservazionale che sperimentale, ricavati dalla rassegna di Landefeld & Beyth (1993)

Emorragie	ISCOAT	Studi di tipo osservazionale	Studi di tipo sperimentale
	% a-p	% a-p	% a-p
Fatali	0.25	0.8	0.4
Maggiori	1.1	4.9	2.4
Maggiori + Minori	7.2	15	8.5

(% a-p = per cento anni-paziente di trattamento anticoagulante)

lesioni organiche locali che sono alla base della emorragia mentre la TAO può costituire un elemento peggiorativo. In caso di emorragia è d'obbligo quindi eseguire almeno un PT e un PTT e una conta delle piastrine. Se questi esami danno risultati nei limiti attesi (nel *range* terapeutico) è indicato ricercare una possibile lesione patologica sottostante, che in alcuni studi stata effettivamente riscontrata nel 34-50% dei casi per le emorragie gastro-intestinali, e nel 33% dei casi per le ematuria. In questo modo è spesso possibile ottenere una diagnosi precoce di lesioni di varia natura precedentemente ignote.

7.10 Le complicanze non emorragiche della TAO

Le complicanze non emorragiche della TAO sono relativamente poco frequenti. Poco comuni sono le reazioni da ipersensibilità, così come la comparsa di eritemi cutanei, anche pruriginosi, la cui insorgenza può avvenire a distanza di settimane o di mesi dall'inizio della terapia; è descritta anche la comparsa di alopecia.

La più seria delle complicanze non emorragiche è costituita dalla comparsa di necrosi cutanee. Questa rara ma grave alterazione compare, specie nella fase di induzione del trattamento anticoagulante, in pazienti con difetto di proteina C o proteina S. La necrosi sembra dovuta a trombosi dei capillari e delle venule del derma, localizzata soprattutto nelle sedi più ricche di tessuto adiposo. Inizialmente compaiono lesioni maculopapulose dolenti, che rapidamente si trasformano in bolle emorragiche e in aree necrotiche. Il processo trombotico appare scatenato dalla ulteriore riduzione degli anticoagulanti fisiologici (a corto tempo di emivita) quando il livello dei fattori protrombinici non è ancora sufficientemente ridotto. In questi casi è indicato associare un trattamento eparinico nella fase di induzione della TAO stessa.

Un'altra rara complicazione consiste nella cosiddetta "purple toes syndrome", caratterizzata dalla comparsa, di solito nelle prime settimane di trattamento, di colorazione purpurica delle dita dei piedi e di altri disturbi generali, anche gravi e talora mortali, soprattutto a carico dei reni. Questa grave complicazione è stata attribuita a microembolizzazione colesterinica favorita dalla terapia anticoagulante e richiede la sospensione della TAO stessa.

8. LE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Bisogna tenere presenti due possibili meccanismi di interferenza.

- a) Alcuni farmaci agiscono modificando l'assorbimento, il legame con le proteine o il metabolismo degli AO, con il risultato finale di determinare una variazione nella concentrazione plasmatica degli AO stessi (interazione di tipo farmacocinetico). In questo caso è possibile controbilanciare l'effetto di questi farmaci variando opportunamente la dose dell'anticoagulante. Così, in caso di trattamento cronico con farmaci interferenti, è relativamente semplice raggiungere e mantenere un controllo stabile. Il problema è più difficile quando si rendono necessarie improvvise variazioni del trattamento associato, per aggiunta o sospensione di farmaci interagenti. In questo caso non si devono proibire trattamenti che possono essere indispensabili per il paziente, bensì può essere più pratico anticipare e rendere più frequenti i controlli in modo da regolare opportunamente il dosaggio dell'anticoagulante.
- b) Altri farmaci agiscono in modo sinergico o antagonista sugli effetti degli AO senza modificarne la concentrazione plasmatica (interazione di tipo farmacodinamico). In questo secondo caso i farmaci interferenti, come ad esempio l'aspirina e la ticlopidina, vanno usati in associazione con gli AO con estrema cautela e solo in situazioni nelle quali si è dimostrata la loro reale efficacia con un aumento trascurabile del rischio emorragico.

L'elenco qui riportato si limita ai farmaci di sicura rilevanza clinica. La scelta è avvenuta a) applicando una definizione molto restrittiva di interferenza farmacologica sulla specifica esperienza, maturata nel corso degli ultimi cinque anni nel Centro Sorveglianza Anticoagulati di Padova, e b) giudicando con criteri molto rigidi la pertinenza di articoli sull'argomento riportati dalla letteratura anglosassone. In ambedue i casi il farmaco definito interferente doveva essere stato somministrato a dosaggio standard ad un paziente in terapia anticoagulante stabile e la variazione dell'INR doveva essere significativa e non attribuibile ad altre cause. È stato riportato in Tabella 8 un elenco di quei farmaci per i quali esistono rare segnalazioni di interazioni con gli AO o che sono di uso meno frequente.

8.1 Definizione di interferenza farmacologica

Un farmaco interferisce con gli anticoagulanti orali quando, in relazione alla sua assunzione o sospensione, si riscontri un valore di INR >5 oppure quando esso determini una variazione del dosaggio di anticoagulante $>25\%$, in pazienti con buona *compliance*, in *range* terapeutico nei tre controlli precedenti, in assenza di cause evidenti di aumento o diminuzione di INR.

È necessario ricordare che non solo l'introduzione di farmaci può interferire sulla TAO, ma anche la loro sospensione modifica i valori di INR, ovviamente in senso opposto a quanto è accaduto con l'inizio dell'assunzione.

Gli anticoagulanti orali presentano tre caratteristiche che favoriscono la comparsa di pericolose interazioni con altri farmaci:

- 1) elevato legame con le proteine;
- 2) metabolismo dipendente dal citocromo P₄₅₀,
- 3) stretto intervallo terapeutico.

La maggior parte delle segnalazioni sull'interazione con anticoagulanti orali è basata su singoli episodi dove, spesso, l'interazione è farmacologicamente plausibile, ma non necessariamente provata. Questo spiega l'elevato numero di farmaci (tra i 100 e i 250 a seconda dei testi) considerati capaci d'interazione. In letteratura vi sono anche numerose osservazioni basate su volontari sani, non necessariamente applicabili in modo diretto a soggetti malati. Vi sono inoltre segnalazioni tra loro contraddittorie. Per questo motivo, sembra opportuno dividere i farmaci a seconda che l'interazione sia (Tabella 8):

- 1) altamente probabile,
- 2) probabile,
- 3) possibile,
- 4) dubbia.

8.2 Interazioni farmacodinamiche

Naturalmente l'effetto anticoagulante può essere aumentato da tutti i farmaci che interferiscono con la coagulazione, indipendentemente dall'interazione farmacologica con gli anticoagulanti orali. Si richiede quindi la massima cautela con eparina, antiinfiammatori non steroidei (FANS) e con tutti gli antiaggreganti piastrinici.

Tabella 8A1 – Elenco di farmaci potenzialmente capaci di AUMENTARE l'effetto anticoagulante con EFFETTO ALTAMENTE PROBABILE

Legenda:

- NOME** interazioni potenzialmente molto gravi prevedibili in base alle caratteristiche farmacologiche
NOME interazioni potenzialmente molto gravi non prevedibili necessariamente in base alle caratteristiche farmacologiche (dipendono principalmente dalle caratteristiche del paziente/idiosincrasie)
nome interazioni clinicamente significative prevedibili in base alle caratteristiche farmacologiche
nome interazioni clinicamente significative non prevedibili in base alle caratteristiche farmacologiche con segnalazioni episodiche in letteratura

ALCOL	(se concomitante patologia epatica):oltre all'interazione può essere difficile stabilizzare i valori di INR a causa delle fluttuazioni dei suoi valori
AMIODARONE	ridurre di 1/3-2/3 la dose di Warfarin e di 1/4-1/2 quella di acenocumarolo. L'interazione si instaura lentamente e può perdurare per alcune settimane dopo la sospensione dell'amiodarone
benziodarone	ridurre di 1/4-1/2 la dose di warfarin e di 1/2 quella di acenocumarolo
cimetidina	effetto variabile: monitorare INR e modificare i dosaggi di conseguenza
CLOFIBRATO	effetto variabile, è comunque consigliato ridurre inizialmente la dose di 1/3
cotrimoxazolo	ridurre il dosaggio: utilizzare il farmaco solo se indispensabile
eritromicina	effetto variabile e non prevedibile: monitorare INR e modificare i dosaggi di conseguenza
fluconazolo	effetto variabile: monitorare INR e modificare i dosaggi di conseguenza
FENILBUTAZONE	evitare l'associazione
isoniazide	effetto variabile:monitorare INR e modificare i dosaggi di conseguenza
METRONIDAZOLO	evitare l'associazione se possibile; se necessaria ridurre il dosaggio di anticoagulanti di circa 1/3-1/2
miconazolo	ridurre la dose di 1/2 (non segnalate interazioni significative per uso cutaneo)
omeprazolo	interazione in genere modesta: monitorare INR e modificare i dosaggi di conseguenza
paracetamolo	effetto dose dipendente. Secondo un recente studio è una delle cause più frequenti di riscontro di INR >6 quando utilizzato a d alti dosaggi per più giorni; scarse modificazioni dell'INR a basse dosi
piroxicam	oltre all'interazione il farmaco può favorire le emorragie per effetto sull'aggregazione piastrinica e per gastrolesività: evitare l'associazione
propafenone	monitorare INR e modificare i dosaggi di conseguenza
propranololo	effetto variabile: utilizzare altri -bloccanti
sulfipirazone	ridurre la dose di warfarin di 1/2 e di 1/4 quella di acenocumarolo: se possibile evitare l'associazione

Tabella 8A2 – Elenco di farmaci potenzialmente capaci di AUMENTARE l'effetto anticoagulante con EFFETTO PROBABILE

Legenda:

- NOME** interazioni potenzialmente molto gravi prevedibili in base alle caratteristiche farmacologiche
- NOME** interazioni potenzialmente molto gravi non prevedibili necessariamente in base alle caratteristiche farmacologiche (dipendono principalmente dalle caratteristiche del paziente/idiosincrasie)
- nome** interazioni clinicamente significative prevedibili in base alle caratteristiche farmacologiche
- nome** interazioni clinicamente significative non prevedibili in base alle caratteristiche farmacologiche con segnalazioni episodiche in letteratura

anabolizzanti steroidi aspirina	l'interazione si manifesta generalmente già dai primi giorni:ridurre la dose di 1/2 oltre all'interazione il farmaco può favorire le emorragie per effetto sull'aggregazione piastrinica e per gastrolesività:evitare l'associazione se non per motivi eccezionali
chinidina	effetto variabile:monitorare INR e modificare i dosaggi di conseguenza
ciprofloxacina	effetto variabile:monitorare INR e modificare il dosaggio di conseguenza
dextropropoxifene	effetto variabile:monitorare INR e modificare il dosaggio di conseguenza
disulfiram	effetto variabile:monitorare INR e modificare il dosaggio di conseguenza (in alcuni pazienti è stata segnalata la comparsa di alitosi:odore di uova marce)
fenitoina	effetto variabile:monitorare INR e modificare il dosaggio di conseguenza (effetto segnalato solo per warfarin, non per acenocumarolo)
itraconazolo	effetto variabile:monitorare INR e modificare il dosaggio di conseguenza
oxametacina	effetto variabile:monitorare INR e modificare il dosaggio di conseguenza
paracetamolo	effetto variabile,generalmente non rilevante se a basse dosi e per periodi brevi:monitorare INR e modificare i dosaggi di conseguenza
pravastatina	effetto variabile,generalmente di scarsa rilevanza: monitorare INR e modificare il dosaggio di conseguenza
simvastatina	effetto variabile,generalmente di scarsa rilevanza: monitorare INR e modificare il dosaggio di conseguenza
tamoxifene	ridurre la dose di 1/2 – 2/3
tetracicline	effetto variabile:monitorare INR e modificare il dosaggio di conseguenza
vaccino antinfluenzale	effetto variabile: avvertire il paziente circa la possibile comparsa di emorragie ed istruirlo adeguatamente

Tabella 8A3 – Elenco di farmaci potenzialmente capaci di AUMENTARE l'effetto anticoagulante con EFFETTO POSSIBILE

Legenda:

- NOME** interazioni potenzialmente molto gravi prevedibili in base alle caratteristiche farmacologiche
- NOME** interazioni potenzialmente molto gravi non prevedibili necessariamente in base alle caratteristiche farmacologiche (dipendono principalmente dalle caratteristiche del paziente/idiosincrasie)
- nome** interazioni clinicamente significative prevedibili in base alle caratteristiche farmacologiche
- nome** interazioni clinicamente significative non prevedibili in base alle caratteristiche farmacologiche con segnalazioni episodiche in letteratura

ac. meclofenamico	effetto variabile, generalmente di scarsa rilevanza: monitorare INR e modificare il dosaggio di conseguenza; il farmaco può inoltre avere effetti gastrolesivi
acido nalidixico	effetto variabile: monitorare INR e modificare il dosaggio di conseguenza
ALLOPURINOLO	effetto variabile: monitorare INR e modificare il dosaggio di conseguenza
bezafibrato	effetto variabile, è comunque consigliato di ridurre la dose di 1/3
disopiramide	effetto variabile: monitorare INR e modificare il dosaggio di conseguenza
fenofibrato	effetto variabile, è comunque consigliato di ridurre la dose di 1/3
5'-fluoruracile	effetto variabile: monitorare INR e modificare il dosaggio di conseguenza
ifosfamide	effetto variabile: monitorare INR e modificare il dosaggio di conseguenza
levamisolo	effetto variabile: monitorare INR e modificare il dosaggio di conseguenza
metolazone	effetto variabile: monitorare INR e modificare il dosaggio di conseguenza
norfloxacina	effetto variabile: monitorare INR e modificare il dosaggio di conseguenza
ofloxacina	effetto variabile: monitorare INR e modificare il dosaggio di conseguenza
pefloxacina	effetto variabile: monitorare INR e modificare il dosaggio di conseguenza
salicilati topici	effetto variabile: monitorare INR e modificare il dosaggio di conseguenza
sulindac	effetto variabile: monitorare INR e modificare il dosaggio di conseguenza
tolmetin	effetto variabile: monitorare INR e modificare il dosaggio di conseguenza

Tabella 8A4 – Elenco di farmaci potenzialmente capaci di AUMENTARE l'effetto anticoagulante con EFFETTO DUBBIO

Legenda:

- NOME** interazioni potenzialmente molto gravi prevedibili in base alle caratteristiche farmacologiche
- NOME** interazioni potenzialmente molto gravi non prevedibili necessariamente in base alle caratteristiche farmacologiche (dipendono principalmente dalle caratteristiche del paziente/idiosincrasie)
- nome** interazioni clinicamente significative prevedibili in base alle caratteristiche farmacologiche
- nome** interazioni clinicamente significative non prevedibili in base alle caratteristiche farmacologiche con segnalazioni episodiche in letteratura

anticocezionali orali	effetto variabile:monitorare INR e modificare il dosaggio di conseguenza (per warfarin; per acenocumarolo possibili riduzione dell'effetto anticoagulante)
cefamandolo	effetto variabile:monitorare INR e modificare il dosaggio di conseguenza (il rischio è maggiore in soggetti con carenza alimentare di vitamina K,malassorbimento o insufficienza renale)
cefazolina	effetto variabile:monitorare INR e modificare il dosaggio di conseguenza (il rischio è maggiore in soggetti con carenza alimentare di vitamina K,malassorbimento o insufficienza renale)
cefoperazone	effetto variabile:monitorare INR e modificare il dosaggio di conseguenza (il rischio è maggiore in soggetti con carenza alimentare di vitamina K,malassorbimento o insufficienza renale)
cefalotina	effetto variabile:monitorare INR e modificare il dosaggio di conseguenza (il rischio è maggiore in soggetti con carenza alimentare di vitamina K,malassorbimento o insufficienza renale)
eparina	evitare l'associazione se non per motivi eccezionali
fluvastatina	effetto variabile,generalmente di scarsa rilevanza: monitorare INR e modificare il dosaggio di conseguenza
gemfibrozil	effetto variabile,è comunque consigliato di ridurre la dose di 1/3
indometacina	oltre all'interazione il farmaco può favorire le emorragie per effetto sull'aggregazione piastrinica e per gastrolesività:evitare l'associazione
macrolidi	(esclusa eritromicina che presenta interazione altamente probabile):interazione molto rara di scarso significato clinico
spironolattone	interazione molto rara di scarso significato clinico
sulfisoxazolo	interazione molto rara di scarso significato clinico

Tabella 8B – Elenco di farmaci potenzialmente capaci di DIMINUIRE l'effetto anticoagulante

EFFETTO ALTAMENTE PROBABILE

barbiturici	colestiramina	rifampicina
carbamazepina	griseofulvina	sucralfato
clordiazepossido	nafcillina	

EFFETTO PROBABILE

dicloxacillina	
fenitoina	solo per acenocumarolo (che aumenta i livelli di fenitoina); per warfarin l'effetto anticoagulante è aumentato

EFFETTO POSSIBILE

anticoncezionali orali	(solo per acenocumarolo; per warfarin l'effetto sarebbe aumentato)
azatioprina	
ciclosporina	
etretinato	
trazodone	

8.3 Minimizzare il rischio di interazione

Può forse essere utile segnalare alcuni farmaci che riportano in scheda tecnica l'assenza d'interazione con anticoagulanti orali, o, comunque, un profilo di sicurezza molto migliore rispetto alle altre molecole dello stesso gruppo terapeutico. Per motivi di sintesi sono stati considerati solo i gruppi di farmaci più comunemente utilizzati in pazienti in TAO.

ACE inibitori:	benazepril, fosinopril,quinazepril, tralandopril
Ansiolitici:	lorazepam
Antagonisti angiotensina II:	losartan, telmisartan, valsartan
Anti H ₂ :	famotidina,nizatidina,roxatidina
Antibiotici:	ampicillina, amoxicillina, bacampicillina, cefolessina,cefazidina,levofloxacin
Antidolorifici:	metamizolo
Antileucotrienici:	montelukast
Beta bloccanti:	nebivololo
Calcio antagonisti:	felodipina,gallopamil
FANS:	ibuprofene, diclofenac
Inibitori pompa protonica:	pantoprazolo
Statine:	cerivastatina, fluvastatina

Nota:

si ricorda che la potenziale pericolosità dei FANS non dipende solo dall'interferenza con la TAO,ma anche dal danno gastroenterico imputabile direttamente a questi farmaci. Dato che l'obiettivo è minimizzare le emorragie gastroenteriche,la molecola che offre le migliori garanzie è l'ibuprofene, come evidenziato da recenti studi che hanno dimostrato un basso grado di rischio di complicanze gastrointestinali indotte dalla somministrazione di ibuprofene rispetto ad altri farmaci.

9. L'USO DI APPARECCHI PER IL MONITORAGGIO AMBULATORIALE O DOMICILIARE

Attualmente sono disponibili apparecchiature che consentono una misura affidabile dell'INR in ambulatorio o al domicilio, tramite puntura del dito e prelievo di sangue capillare. Non è questa la sede per esaminare gli aspetti tecnici del problema, ma sono comunque opportune alcune considerazioni. . Al momento l'uso di queste apparecchiature nella pratica quotidiana è ancora in fase di studio, mancando ricerche cliniche prospettiche sufficientemente ampie da fornire dati definitivi. L'esecuzione dell'esame può essere effettuata dal medico, da personale infermieristico e dal paziente stesso o suoi familiari.

9.1 Utilizzo in ambulatorio

Il medico che desidera effettuare direttamente la determinazione dell'INR deve garantire la qualità dell'esame assicurando, anche se il compito viene affidato ad altri, che le procedure analitiche, la verifica periodica di qualità, la conservazione dei reagenti e la manutenzione dell'apparecchio siano corrispondenti alle indicazioni del fabbricante. L'uso dei risultati è inoltre esclusivamente personale e l'utilizzo di queste apparecchiature non configura un'attività di tipo laboratoristico (ad esempio il medico non può firmare l'esame come avviene invece per il sanitario responsabile del laboratorio). Sono comunque evidenti le responsabilità medico-legali, per cui è altamente consigliabile disporre di un registro ove annotare le procedure di manutenzione e di controllo dell'apparecchio. Come per qualsiasi investimento in tempo e denaro è inoltre indispensabile una valutazione di tipo economico, almeno per evitare di lavorare in perdita. Senza entrare in dettagli è però utile ricordare che gli elementi necessari per un calcolo economico sono: costo dello strumento, costi e tempi per la manutenzione ordinaria, costo dell'esecuzione del singolo esame (in tutte le sue componenti, compreso il tempo dell'operatore), numero di esami che si presume possano essere eseguiti in un anno, incasso preventivato per ogni esame eseguito. Il tutto deve considerare anche le agevolazioni di tipo fiscale (o gli svantaggi: salto di categoria nella determinazione del reddito presunto) e il costo del mancato investimento (in banca, titoli ecc.) della cifra corrispondente all'apparecchio.

9.2 Utilizzo da parte del paziente o dei familiari

La disponibilità di strumenti progettati per l'effettuazione del PT da sangue capillare mirati all'uso diretto da parte del paziente, rende possibile la richiesta di automonitoraggio. In alcuni studi l'automonitoraggio da parte di pazienti altamente motivati e ben addestrati ha fornito risultati paragonabili a quelli ottenuti mediamente dai centri per la sorveglianza degli anticoagulati. Tuttavia è opportuno che si tratti di soggetti accuratamente selezionati, che si sottopongano ad addestramento per l'uso corretto dello strumento, compresa la manutenzione e la periodica esecuzione dei controlli previsti dal fabbricante. Il compito dell'istruzione dei pazienti è solitamente affidato a centri ospedalieri. L'uso domiciliare può comportare anche l'autogestione della terapia, pertanto il paziente deve essere educato ad effettuare gli aggiustamenti di dosaggio per le situazioni più comuni, mantenendo un rapporto con il centro di sorveglianza o con il MMG qualora si verificano condizioni di particolare instabilità del controllo del livello di anticoagulazione, o si rilevino pericolosi sovradosaggi. Il paziente inoltre deve essere istruito ad effettuare un'accurata registrazione dei risultati ottenuti, delle procedure di manutenzione e di verifica del corretto funzionamento dello strumento.

Prima dell'acquisto il paziente deve essere informato dei rischi della terapia anticoagulante orale e delle difficoltà del monitoraggio del livello dell'anticoagulazione, condizioni indispensabili per poter esprimere un consenso informato.

Il paziente ha diritto ad acquistare uno strumento affidabile e di facile utilizzo e deve poter accedere a Centri in grado di fornire un programma di educazione all'uso dello strumento, alla sua manutenzione, alla esecuzione delle procedure di verifica del buon funzionamento dello strumento stesso. Devono essere fornite informazioni relative alle corrette modalità di conduzione della terapia e alle condizioni di rischio da evitare; devono essere chiarite le situazioni che rendono indispensabile il contatto con il centro o il medico di fiducia.

10. QUANDO IL PAZIENTE DOMANDA: I CASI PARTICOLARI

10.1 Gli interventi chirurgici e le manovre invasive in corso di TAO

Tutti gli interventi chirurgici e le manovre invasive che si rendono necessarie nei pazienti in TAO richiedono una valutazione specifica, in genere collegiale, per stabilire:

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

Schematicamente si possono prefigurare due possibilità.

A) Continuare la TAO

Ciò è possibile per situazioni a basso rischio emorragico con trauma dei tessuti superficiali sui quali possono essere attuate misure emostatiche locali (pressione, antifibrinolitici, colla di fibrina):

- punture e cateterismi di vene ed arterie superficiali (anche p. e.s arteria femorale per Seldinger);
- punture sternali;
- biopsie cutanee, piccola chirurgia dermatologica, biopsie di mucose facilmente accessibili ed esplorabili (cavo orale, vagina), piccola chirurgia oculistica;
- esami endoscopici senza manovre chirurgiche;
- estrazioni dentarie semplici in assenza di infezione e di incisioni chirurgiche; in questi casi risultano utili gli emostatici locali, la sutura dei bordi alveolari e l'applicazione di sciacqui orali con soluzioni di ac. tranexamico al 5%, 4-5 minuti ogni 6 ore per 5-6 giorni.

Qualora si preveda un rischio emorragico più elevato (p. es. estrazioni dentarie multiple in presenza di infezioni) od il rischio tromboembolico non sia elevato (nella maggior parte dei pazienti, esclusi quelli con protesi valvolare cardiaca o trombosi endocavitarie cardiache) la TAO può essere temporaneamente modificata in modo da ridurre l'INR tra valori di 1,5 e 2.

Nota: va ricordato che nei pazienti in TAO è consigliabile evitare, se possibile, le iniezioni intramuscolari per non correre il rischio di ematomi locali (soprattutto se il volume di iniezione è elevato).

B) Sospendere momentaneamente la TAO

Ciò è necessario quando si preveda un trauma di tessuti profondi, non facilmente accessibili a misure emostatiche locali:

- chirurgia maggiore elettiva generale o specialistica;
- punture esplorative di cavità (toracentesi, paracentesi, rachicentesi);
- biopsie di tessuti profondi (fegato, rene, osso, anche TC o ecoguidate) o di mucose (gastroenteriche, respiratorie, genitali) non accessibili ad una ispezione diretta;
- anestesie peridurali.

Se non vi è urgenza la TAO va sospesa senza somministrare vitamina K. In tutto il periodo di sospensione della TAO, va istituita terapia eparinica per via sottocutanea a dosi profilattiche (5000 U.I. ogni 8-12 ore) o, nei pazienti ad alto rischio trombotico (protesi valvolare), a dosi individualizzate in modo da ottenere un allungamento del PTT pari a 1,5 il valore normale di controllo. In ogni caso la somministrazione che precede immediatamente l'intervento va omessa. La ripresa della TAO deve essere valutata caso per caso, in funzione del tempo necessario alla completa riparazione dei tessuti.

Per gli interventi chirurgici urgenti è necessario neutralizzare al più presto la TAO somministrando 10-20 mg di vitamina K₁ (Konakion) per via endovenosa lenta (15-30 minuti) e procedere all'intervento dopo che l'INR è sceso sotto 1,5 in genere dopo 12 ore. Per ripristinare immediatamente un normale meccanismo emostatico è necessario infondere concentrati del complesso protrombinico (500-1500 U); tale eventualità è però generalmente rara.

In caso di interventi chirurgici programmati o di cure odontoiatriche che possano comportare emorragie è sufficiente interrompere la terapia per 24 o 48 ore (a seconda dei risultati dell'ultimo prelievo) per ottenere valori di INR <2.

In caso di interventi odontoiatrici che non comportino rischi di significative emorragie (otturazione, ablazione tartaro ecc.) non è necessario sospendere la terapia anticoagulante.

10.2 Gravidanza

La gravità delle alterazioni fetali indotte dagli anticoagulanti orali richiede in corso di gravidanza un attento uso di questi farmaci, che va riservato solo ad alcune selezionate condizioni cliniche (Tabella 9), ed in generale richiede la sorveglianza del loro uso da parte di donne in età fertile.

Tabella 9 – Condizioni cliniche per le quali si richiede una idonea terapia anticoagulante (TAO o eparina) in gravidanza.

-
- Trombosi venosa profonda
 - Embolia polmonare
 - Protesi valvolari meccaniche
 - Malattie mieloproliferative con pregresso tromboembolismo
 - Trombofilie congenite con pregresso tromboembolismo
-

È necessario istruire le pazienti in TAO circa il rischio di iniziare una gravidanza in corso di TAO e va eseguito sempre un test di gravidanza prima di iniziare la TAO; occorre inoltre raccomandare periodicamente alle pazienti di comunicare l'intenzione di avere una gravidanza od un eventuale ritardo mestruale. Un ritardo mestruale non dovrà mai essere sottovalutato, ma dovrà essere subito seguito da un test di gravidanza, eventualmente ripetuto dopo 3 giorni.

Per le donne che desiderino una gravidanza si consiglia una informazione dettagliata alla paziente ed una attenta sorveglianza, eseguendo immediatamente il test di gravidanza in caso di ritardo mestruale.

Nelle donne che presentino un test di gravidanza positivo, la TAO dovrà essere interrotta e sostituita da una idonea profilassi con eparina, che potrà essere mantenuta per tutta la gravidanza. La dose di eparina dovrà essere in grado di portare il rapporto di PTT (PTT plasma paziente/PTT plasma normale) intorno a 1,5-2,0 (2,0-2,5 in caso di protesi valvolari meccaniche). A questo fine, sono necessarie dosi piene di eparina (p. es. 7500-10000 U s.c. 2-3 volte al dì), mentre dosaggi inferiori (p. es. 5000 U s.c. 2-3 volte al dì) non sono protettivi. In alternativa alla terapia con eparina per tutta la gravidanza, può essere ripresa la TAO a bassa intensità (INR 2,0-2,5) solo dopo il primo trimestre e fino alla 36^a settimana. Dopo la 36^a settimana deve essere ripresa l'anticoagulazione con eparina secondo le modalità sopra descritte. In prossimità del travaglio, la

terapia con eparina potrà essere sospesa fino a parto avvenuto; successivamente andrà ripresa la TAO. Se il parto è avvenuto mediante taglio cesareo, occorrerà attendere 4-5 giorni per la cicatrizzazione della ferita chirurgica prima della ripresa della TAO, mantenendo la copertura antitrombotica con eparina a dosaggio ridotto. I dicumarolici sono presenti nel latte materno solo in tracce; non è pertanto sconsigliato l'allattamento al seno in corso di TAO.

Vanno ricordati gli effetti collaterali dell'uso dell'eparina. Oltre al rischio emorragico, esiste un definito rischio di osteoporosi che non sembra comunque aumentare il rischio di fratture spontanee. Il più grave effetto collaterale è costituito dalla piastrinopenia da eparina, mediata da anticorpi anti eparina-fattore piastrinico 4 e che può complicarsi con eventi trombotici talora catastrofici. È indispensabile che il medico curante acquisisca personali conoscenze circa questo fenomeno e che disponga alcune cautele (istruzioni alla paziente, controllo della conta piastrinica, dosaggio degli anticorpi anti eparina) che sono opportune soprattutto dal 5°-6° giorno al 1° mese di terapia.

10.3 Allattamento

Infine è opportuna un'ultima precisazione circa l'allattamento. Fino ad alcuni anni fa veniva consigliato alle donne che assumevano anticoagulanti orali di non allattare, nell'ipotesi che il latte contenesse l'anticoagulante orale. Non ci sono attualmente dimostrazioni scientifiche di tale presenza nel latte. Secondo alcuni autori inglesi, le donne possono tranquillamente allattare a condizione che i piccoli vengano forniti di supplementi di vitamina K per via orale. Tuttavia sull'opportunità di trattare il neonato con vitamina K non vi è consenso unanime.

10.4 Osteoporosi

La vitamina K è coinvolta nel metabolismo osseo. L'uso prolungato di anticoagulanti sembra aumentare il rischio di frattura vertebrale. Particolare attenzione va quindi riservata alle possibilità di diagnosi precoce ed eventuale prevenzione dell'osteoporosi.

10.5 Viaggi

Portare la confezione per poter paragonare il dosaggio utilizzato con quello dei prodotti reperibili all'estero (mostrare la scatola al farmacista).

11. IN CASO D'EMORRAGIA

I provvedimenti in merito alle modifiche della TAO e all'uso di vitamina K sono riportate nel capitolo 7: I problemi più frequenti gestendo la TAO.

In caso di emorragie minori (p. es. epistassi) è in genere sufficiente mantenere un'adeguata compressione per alcuni minuti. È possibile utilizzare garze imbevute con antifibrinolitici o, nel caso di sanguinamento gengivale, utilizzarli per sciacqui. In alcuni casi (p. es. avulsione dentale) può essere opportuno, dopo aver arrestato l'emorragia, lasciare in loco la garzina, rimuovendola con cautela anche a distanza di ore. Si ricorda che le garze, anche in assenza di antifibrinolitici, devono essere sempre umide o bagnate, questo per evitare problemi al momento della rimozione. In caso di rilevanti perdite ematiche o di recidive dopo compressioni ripetute è opportuno inviare il paziente in ospedale per il controllo dell'INR e le misure del caso.

Si ricorda che in caso di sanguinamenti in assenza di eccesso di anticoagulazione è necessario indagare la causa che, non infrequentemente, è rappresentata da patologie concomitanti non note.

12. QUANDO SI LAVORA IN TEAM

Molti pazienti sono gestiti in tutto o in parte dai centri ospedalieri. In caso di co-gestione deve essere ben chiaro chi fa che cosa e con quale periodicità. È quindi utile almeno un contatto telefonico per chiarire gli scopi, la durata, il *range* della terapia e per discutere eventuali problematiche particolari. L'iniziativa del contatto dovrebbe essere presa da chi per primo mette in terapia il paziente. In assenza di un rapporto diretto è indispensabile che i punti di cui sopra siano esplicitati accuratamente per iscritto. In particolare si dovrebbe precisare le modalità di risposta al paziente in caso di necessità (il centro dispone di un servizio sulle 24 ore?; il MMG è reperibile telefonicamente e come? ecc.) e chi deve intervenire in caso di valori fuori *range*.

Anche se il paziente è seguito esclusivamente dal centro è importante la comunicazione reciproca di modifiche della terapia e della comparsa di novità significative per la salute del paziente. Nel caso di problematiche che, a giudizio del centro, possano richiedere la consulenza di altri specialisti è opportuno che, a meno di urgenze, la cosa venga segnalata in busta chiusa al curante, lasciando a quest'ultimo la decisione in merito.

In tutti i casi si ricorda la responsabilità di evitare interferenze farmacologiche in caso di prescrizione o, nel caso siano inevitabili, la necessità di provvedere, direttamente o indirettamente, affinché si anticipi il controllo dell'INR e/o si modifichi la terapia. Anche su questo punto sarebbe opportuno un accordo tra MMG e centro per stabilire le procedure del caso.

Ppuò essere utile sapere che già da diversi anni sono stati impiegati da alcuni dei maggiori Centri italiani per la sorveglianza della TAO programmi informatici che hanno senza dubbio semplificato il lavoro medico, senza peraltro diminuire l'affidabilità clinica. Questi programmi dispongono di particolari e specifici algoritmi, basati sui risultati dei test di laboratorio che consentono di proporre la conferma della dose in atto (in pazienti stabili), ovvero di sottoporre al giudizio del medico una variazione di dosaggio in una parte dei pazienti non stabilizzati. A questo scopo i dati del controllo del giorno sono sottoposti ad una serie di test di esclusione, integrati da una serie di criteri di conferma – riguardanti soprattutto il livello di anticoagulazione raggiunto (in rapporto con il *range*

prestabilito), il suo grado di stabilità negli ultimi controlli, la presenza di condizioni cliniche peculiari o di farmaci interferenti ecc. – che consentono al programma una scelta fra varie opzioni terapeutiche.

I programmi informatici consentono poi la stampa del referto da consegnare al paziente (a scelta su modello standard o su carta personalizzata) contenente oltre al dato laboratoristico ed al consiglio terapeutico (scritto in maniera chiara e precisa), anche eventuali osservazioni aggiuntive, indirizzate al paziente o al suo medico curante.

Attualmente, grazie al grande sviluppo dell'informatica e alla grande diffusione di possibilità di collegamenti telematici, potrebbe anche essere possibile la gestione collaborativa e interattiva tra MMG e Centro, con scambio di informazioni e consulenze in tempo reale. Questa modalità di collaborazione e di trasferimento dati potrebbe essere utile sia quando la TAO venga gestita direttamente dal MMG sia quando venga affidata al Centro ospedaliero

13 BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Fifth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 1998 (Suppl.5); 114: 1-589.
2. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation:third edition. *Br J Haematol* 1998; 101: 374-387.
3. FCSA.A guide to oral anticoagulant therapy. *Haemostasis* 1998; 28 (Suppl.1): 1-46.
4. Palareti et al.Bleeding complications of oral anticoagulant treatment:an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996; 348: 423-428.
5. Palareti et al.Thrombotic events during oral anticoagulant treatment: results of the inception-cohort,prospective collaborative (ISCOAT) study. *Thromb Haemostas* 1997; 78: 1438-1443.
6. Landefeld CS, Beyth RJ.Anticoagulant-related bleeding.Clinical epidemiology, prediction and prevention. *Am J Med* 1993; 95: 315-328.
7. Cortelazzo et al.Thrombotic and haemorrhagic complications in patients with mechanical heart valve prosthesis attending an anticoagulation clinic. *Thromb Haemostas* 1993; 69: 316-320.
8. Chiquette et al.Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1641-1647.
9. Poller L et al.Multicentre randomised study of computerised anticoagulant dosage. *Lancet* 1998; 352: 1505-1509.
10. Sawicki PT. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation.A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 145-150.



Realizzazione grafica a cura di
Health Alliance srl - Studi e Ricerche per la Sanità
Via G. Pascoli,60 - 20133 Milano
Pellicole e stampa:M&E - Milano
Finito di stampare il mese di marzo 2000