- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.218.215 Wed, 17 Apr 2024, 00:14:04

EDITORIALE

Fibrillazione atriale e stroke

Giuseppe Di Pasquale

G Ital Aritmol Cardiostim 2001;4:149-161

Unità Operativa di Cardiologia,
Ospedale di Bentivoglio, Bologna

Introduzione

La prevalenza della fibrillazione atriale (FA) nella popolazione cresce in modo esponenziale con l'aumentare dell'età; dati provenienti da ampi studi epidemiologici indicano una prevalenza di FA dello 0,4% nella popolazione generale e del 3-5% nei soggetti di età >65 anni.[1] Uno studio epidemiologico recente, che ha considerato un campione di popolazione di circa 2 milioni di abitanti del nord California, ha dimostrato una prevalenza complessiva della FA di 0,95% (0,1% nei soggetti di età <55 anni e 9,0% in quelli di età >80 anni), con una significativa maggiore prevalenza nel sesso maschile (1,1% nei maschi vs 0,8% nelle femmine) e nella razza bianca (2,2% nei bianchi di età >50 anni vs 1,5% nei neri di età >50 anni).[2] Ne deriva la stima che negli USA circa 2,3 milioni di persone siano affette da FA con un'incidenza di 350.000 nuovi casi/anno. In considerazione dell'invecchiamento della popolazione e dell'aumento dell'attesa di vita, gli Autori di questo studio fanno una proiezione per l'anno 2050 di 5,6 milioni di americani con FA. In Italia la prevalenza attuale della FA è valutabile in circa 500.000 pazienti con un'incidenza di circa 60.000 nuovi casi/anno.

Rischio tromboembolico

La FA, anche nella sua forma non valvolare, è una delle patologie cardiache a maggior rischio di tromboembolie sistemiche e lo stroke rappresenta la più frequente e drammatica manifestazione embolica correlata alla FA.[3] Il 20% circa degli stroke è attribuibile a cardioembolia; la maggior parte di questi stroke avviene in pazienti anziani con FA non valvolare e si tratta spesso di stroke estesi, disabilitanti e gravati da un'elevata mortalità. Un recente studio osservazionale europeo, condotto su un campione di 4462 pazienti ricoverati in ospedale per stroke, ha evidenziato una mortalità intraospedaliera del 19% nei pazienti con stroke associato alla FA e del 12,7% in quelli con stroke non associato a FA.[4] Inoltre, la presenza di FA incrementava di oltre il 50% la probabilità di invalidità residua dopo lo stroke.

Il rischio di stroke, in assenza di profilassi antitrombotica, non è tuttavia uniforme, variando ampiamente dallo 0,4% per anno al 12% per anno con una media del 4,5% per anno osservata nella metanalisi dei trial di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.218.215 Wed, 17 Apr 2024, 00:14:04

profilassi primaria randomizzati e controllati con placebo. Aggiungendo al rischio di stroke anche quello di TIA e di infarti cerebrali silenti, il rischio embolico cerebrale supera il 7% per anno[5] (Tabella I).

Recentemente è stata inoltre avanzata l'ipotesi che la FA possa costituire una minaccia per il cervello non solo per il rischio dello stroke, ma anche per quello del deterioramento della funzione cognitiva fino alla demenza, senza passare attraverso lo stroke. L'associazione tra FA e funzione cognitiva cerebrale è stata indagata in due ampi studi di comunità: lo studio olandese di Rotterdam[6] e quello svedese di Uppsala[7] nei quali due coorti di soggetti di età medio-anziana sono state sottoposte a test mentali per la valutazione della funzione cognitiva. Nello studio di Rotterdam,[6] che ha incluso 6584 soggetti di età 55-106 anni, sono stati identificati 635 soggetti con deterioramento cognitivo, 276 con demenza e 195 con FA. La prevalenza di FA è risultata del 2,1% nei soggetti senza deterioramento cognitivo, del 6% in quelli con deterioramento cognitivo (odds ratio 1,7) e del 13% in quelli con demenza conclamata (odds ratio 2,3). Nello studio svedese di Uppsala,[7] che ha incluso 952 soggetti di età 69-75 anni, di nuovo è stata riscontrata un'associazione tra FA e ridotta funzione cognitiva, indipendentemente dalla storia di un eventuale stroke pregresso. I meccanismi patogenetici chiamati in causa per spiegare la possibile associazione FA-demenza sono rappresentati dagli infarti cerebrali silenti e dall'ipoperfusione cerebrale. È probabilmente il primo meccanismo quello più convincente, dal momento che infarti cerebrali silenti sono stati riscontrati mediante TAC o RM cerebrale nel 14-48% dei pazienti con FA.[8] Questi infarti silenti sono di solito piccoli e localizzati in profondità nel cervello, nella sostanza bianca, a differenza di quelli più grandi corticali che si associano a evidenti sintomi clinici. Il secondo meccanismo è quello emodinamico dell'ipoperfusione cerebrale dovuta all'eventuale riduzione della portata cardiaca, soprattutto in presenza di una frequenza cardiaca elevata.

I principali meccanismi alla base dello stroke e delle tromboembolie sistemiche nei pazienti con FA sono costituiti dagli emboli a partenza da trombi atriali sinistri secondari a stasi ematica (associati a dilatazione atriale sinistra, trombi in appendice auricolare sinistra o aneurisma del setto interatriale) o da trombi ventricolari sinistri (associati a dilatazione ventricolare sinistra). A causa della stasi ematica l'attivazione del sistema emocoagulativo con la formazione di fibrina predomina sull'attivazione piastrinica quale principale meccanismo per la formazione di trombi endocavitari. In base a tale meccanismo patogenetico, l'anticoagulante dovrebbe rappresentare il trattamento profilattico più appropriato.[9] Meccanismi alternativi per lo stroke nei pazienti con FA comprendono alterazioni strutturali della valvola mitralica (degenerazione mixomatosa, ispessimento dei lembi valvolari o calcificazione dell'anulus mitralico), coesistente malattia aterosclerotica carotidea (nel 20% circa degli stroke associati alla FA) o placche aterosclerotiche dell'aorta ascendente e dell'arco. In queste condizioni le fonti emboliche sono costituite da trombi fibrino-piastrinici e pertanto gli antiaggreganti piastrinici possono essere efficaci.

Profilassi antitrombotica

Negli ultimi 10 anni diversi regimi di profilassi antitrombotica sono stati testati in un ampio numero di

TABELLA I Fibrillazione atriale non valvolare e rischio di stroke: risultati aggregati di 5 trial clinici randomizzati (AFASAK, BAATAF, CAFA, SPAF I, SPINAF)

Tromboembolia cerebrale	Incidenza (%/anno)
Stroke invalidanti	2,5
Stroke ischemici complessivi	4,5
Stroke + TIA	7
Stroke + TIA + infarti cerebrali silenti*	>7

*Infarti subclinici svelati mediante TAC o RM cerebrale.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.218.215 Wed, 17 Apr 2024, 00:14:04

trial clinici randomizzati che complessivamente hanno incluso circa 11.000 pazienti con FA non valvolare[10] (Tabella II).

Warfarin a dosi variabili

L'efficacia della terapia anticoagulante orale (TAO) nella prevenzione dello stroke e delle tromboembolie sistemiche è stata chiaramente dimostrata da un discreto numero di trial clinici randomizzati[10] (Tabella II).

La metanalisi dei trial randomizzati (5 di prevenzione primaria: AFASAK,[11] BAATAF,[12] CAFA,[13] SPAF I,[14] SPINAF;[15] uno di prevenzione secondaria: EAFT[16]), che complessivamente hanno incluso 2900 pazienti con FA non valvolare, evidenzia che il warfarin a dosi adeguate per ottenere un INR medio di 2,0-3,0 ha ridotto il rischio di stroke del 62% (95% IC 48-72%). La riduzione assoluta del rischio è stata del 2,7% per anno per la prevenzione primaria (numero di pazienti da trattare – NNT – per un anno per prevenire uno stroke = 37) e 8,4% per anno (NNT = 12) per la prevenzione secondaria.

Il rischio emorragico nei pazienti trattati con warfarin in questi studi è risultato complessivamente basso. L'incidenza annuale di emorragie maggiori è stata 1,3% nei pazienti trattati con warfarin (vs 1,0% nei pazienti del gruppo placebo o controllo e 1,0% nei pazienti trattati con aspirina). È, tuttavia, verosimile che il rischio emorragico connesso alla TAO risulti significativamente maggiore nei pazienti trattati nel mondo reale. I pazienti inclusi nei trial clinici sono stati infatti accurata-

TABELLA II Regimi di profilassi antitrombotica nella fibrillazione atriale non valvolare valutati nei trial clinici randomizzati

	N° trial	N° pazienti	Riduzione Rischio Stroke
Warfarin adjusted-dose vs placebo	6	2900	62%
Warfarin adjusted-dose vs warfarin basse dosi	3	893	38%
Warfarin adjusted-dose vs warfarin basse dosi + aspirina	2	1385	–
Aspirina vs placebo	6	3119	22%
Warfarin adjusted-dose vs aspirina	5	2837	36%
Warfarin adjusted-dose vs indobufene	1	916	21%

Adjusted-dose, INR medio 2,0-3,0.

TABELLA III Trial clinici randomizzati con warfarin adjusted-dose vs placebo in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare

Studio	Tipo di prevenzione	N° pazienti	Range INR	Riduzione relativa di rischio, % (95% IC)	Riduzione assoluta di rischio, %/anno
AFASAK[11]	Primaria	671	2,8-4,2	54	2,6
BAATAF[12]	Primaria	420	1,5-2,7	78	2,4
CAFA[13]	Primaria	378	2,0-3,0	33	1,2
SPAF I[14]	Primaria	421	2,0-4,5	60	4,7
SPINAF[15]	Primaria	571	1,4-2,8	70	3,3
EAFT[16]	Secondaria	439	2,5-4,0	68	8,4
Totale		**2900**	**–**	**62 (48-72)**	**3,1**

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.218.215 Wed, 17 Apr 2024, 00:14:04

mente selezionati (costituiscono solo il 7-39% dei pazienti inizialmente considerati per l'arruolamento) e seguiti in modo molto ravvicinato. Questo bias di selezione può spiegare la bassa incidenza di emorragie in corso di TAO riportata nei trial.

Esistono, inoltre, perplessità riguardo alla sicurezza e alla tollerabilità della TAO a livelli convenzionali nei pazienti anziani di età >75 anni. Nello studio AFASAK,[11] nel quale sono stati inclusi pazienti con FA più anziani di quelli arruolati negli altri trial (età media 75 anni), l'incidenza di interruzione del trattamento con warfarin è stata del 38% a un anno. Inoltre, nello studio SPAF II[17] (INR 2,0-4,5, media 2,7) il rischio di emorragie maggiori è risultato particolarmente elevato nei pazienti con FA di età >75 anni.

Nonostante la robusta evidenza dell'efficacia della TAO, il suo utilizzo nella pratica clinica per la prevenzione delle tromboembolie nei pazienti con FA è ancora piuttosto basso. I motivi principali del sottoutilizzo della TAO sono rappresentati dalla difficoltà di un monitoraggio affidabile, soprattutto nei pazienti più anziani, e dal timore delle emorragie.

Warfarin a bassa dose

Nonostante il razionale convincente di un regime antitrombotico a bassa intensità, 3 studi (SPAF III,[18] MIWAF[19] e AFASAK II[20]) hanno chiaramente dimostrato l'inefficacia di questa strategia antitrombotica sicuramente allettante per il fatto di non richiedere un monitoraggio della coagulazione.

Il primo di questi studi è stato lo SPAF III[18] che ha testato il warfarin a basse dosi fisse (INR 1,2-1,5) in associazione all'aspirina (325 mg/die). Lo studio è stato interrotto dopo un anno di follow-up poiché l'incidenza annuale di stroke ed embolie sistemiche è risultata molto più bassa (1,9% per anno) con il warfarin a dosi adeguate (INR 2,0-3,0) in confronto alla terapia di associazione (7,9% per anno).

Lo studio italiano MIWAF[19] ha confermato l'insufficienza del warfarin a mini-dosi fisse nella prevenzione delle tromboembolie nei pazienti con FA non valvolare. In questo studio 303 pazienti di età >60 anni con FA non valvolare sono stati randomizzati a warfarin a dosi adeguate (INR 2,0-3,0) o a warfarin a mini-dose fissa (1,25 mg/die). In un follow-up medio di 14 mesi l'incidenza annuale di eventi primari è stata 6,2% nel gruppo dose adeguata e 3,6% nel gruppo dose fissa. In particolare, l'incidenza annuale di stroke ischemico è stata significativamente più elevata nel gruppo warfarin mini-dose fissa (3,7 vs 0%).

Lo studio AFASAK II[20] ha confrontato warfarin a mini-dosi fisse 1,25 mg, warfarin 1,25 mg + aspirina 300 mg, aspirina 300 mg e warfarin a dosi adeguate (INR 2,0-3,0) in 677 pazienti con FA non valvolare. L'incidenza cumulativa di eventi primari dopo un anno è stata 5,8% nei pazienti trattati con warfarin a mini-dosi, 7,2% nel gruppo warfarin + aspirina, 3,6% nel gruppo aspirina e 2,8% nel gruppo warfarin a dosi adeguate, suggerendo un trend di superiorità del warfarin a dosi adeguate rispetto alle altre strategie terapeutiche.

Le indicazioni provenienti da questi trial sono state confermate dallo studio PATAF[21] che ha dimostrato un'inefficacia del warfarin a basse dosi (INR 1,1-1,6) nel sottogruppo di pazienti con FA e controindicazioni alla TAO a dosi piene.

Terapia antiaggregante piastrinica

I timori riguardo alla TAO a dosi piene per il rischio delle emorragie, soprattutto nei pazienti più anziani, e l'inefficacia del warfarin a basse dosi giustificano l'interesse della ricerca clinica con i farmaci antiaggreganti piastrinici.

Aspirina confrontata con placebo

L'efficacia dell'aspirina nella prevenzione dello stroke nei pazienti con FA risulta complessivamente modesta e in qualche modo controversa.

Sei trial (AFASAK,[11] SPAF I,[14] EAFT,[16] ESPS II,[22] LASAF[23] e UK TIA[24]) hanno confrontato l'aspirina con il placebo; due di questi studi (ESPS II e UK TIA) includevano pazienti con FA nell'ambito di trial più ampi di prevenzione secondaria dello stroke. Questi trial hanno incluso complessivamente 3337 pazienti con un totale di 376 stroke; in 5 trial i trattamenti sono stati condotti in doppio cieco. Il dosaggio dell'aspirina variava da 50 mg a 1300 mg/die. La durata media del follow-up in questi trial variava da 1,2 a 4 anni (media 1,5 anni). La metanalisi dei 6 trial ha dimostrato che l'aspirina riduce l'incidenza di stroke soltanto del 22% (95%

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.218.215 Wed, 17 Apr 2024, 00:14:04

IC 2-38%). Sulla base di questi 6 trial, la riduzione assoluta del rischio risulta 1,5% per anno (NNT = 67) per la prevenzione primaria e 2,5% per anno (NNT = 40) per la prevenzione secondaria. In questi trial non è identificabile un sottogruppo di pazienti nei quali l'aspirina sia stata in grado di determinare una riduzione significativa del rischio di stroke.

Sebbene tutti e 6 i trial abbiano evidenziato un trend di riduzione del rischio di stroke con l'aspirina, questo effetto è risultato significativo solo nello studio SPAF I.[14] In questo trial, nel quale si è osservata la più elevata prevalenza di stroke non invalidante (52%), l'efficacia dell'aspirina è risultata qualitativamente differente per lo stroke invalidante (riduzione relativa del rischio 62%; p = 0,008) rispetto allo stroke non invalidante (riduzione relativa 17%; p >0,2). Se si considerano soltanto gli stroke invalidanti attraverso l'analisi dei 3 studi più ampi che hanno analizzato la gravità dello stroke, la riduzione relativa del rischio di stroke ottenuto con l'aspirina è solo 13% (95% IC –19%-36%).[25]

Un'analisi eseguita nell'ambito dello studio SPAF I ha dimostrato, inoltre, che l'efficacia profilattica dell'aspirina è diversa nei confronti dello stroke cardioembolico e non cardioembolico.[26] In questo studio l'aspirina ha comportato una riduzione del rischio di stroke non cardioembolico del 100% (p = 0,001), a fronte di una riduzione modesta e non significativa di solo il 31% degli stroke cardioembolici (p = 0,31). L'effetto differenziale della terapia antitrombotica in base al meccanismo dello stroke può in parte spiegare i risultati diversi ottenuti nei trial clinici ed è importante per la scelta della profilassi antitrombotica nel singolo paziente.

Aspirina confrontata con warfarin

Un confronto diretto tra warfarin a dosi adeguate in base all'INR e aspirina è stato condotto in 5 trial randomizzati (AFASAK,[11] SPAF II,[17] EAFT,[16] AFASAK II,[20] PATAF[21]) condotti in aperto che hanno incluso 2837 pazienti con un totale di 205 stroke durante un follow-up medio di 2,2 anni. Considerando soltanto gli stroke ischemici, il warfarin a dosi adeguate in confronto all'aspirina ha comportato una riduzione relativa del rischio di stroke del 46% (95% IC 27-60%).

Il confronto diretto conferma la netta superiorità della TAO rispetto all'aspirina per la profilassi dello stroke nella FA.

Altri antiaggreganti piastrinici

Un piccolo trial randomizzato ha confrontato dipiridamolo e dipiridamolo + aspirina con il placebo; l'esiguità della casistica non consente, tuttavia, una valutazione dell'efficacia del dipiridamolo.[22]

Nello studio italiano SIFA[27] (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) l'efficacia e la sicurezza del warfarin sono state confrontate con quelle dell'antiaggregante indobufene, un inibitore reversibile della cicloossigenasi (100-200 mg X/2) in pazienti con FA non valvolare. I risultati a 1 anno di follow-up evidenziano un'incidenza paragonabile di eventi primari (stroke non fatale, embolia sistemica, infarto miocardico non fatale o morte vascolare) in entrambi i gruppi (9,0% nel gruppo warfarin e 10,6% nel gruppo indobufene). Da un confronto indiretto con lo studio EAFT[16] emerge un'efficacia del trattamento antiaggregante significativamente maggiore.

Scelta del trattamento antitrombotico

Dal momento che la TAO è più efficace della terapia antiaggregante piastrinica, ma è associata a un maggior rischio emorragico, la scelta del trattamento antitrombotico dovrebbe essere basata su una serie di elementi comprendenti: 1) la stratificazione del rischio tromboembolico; 2) la possibilità di un monitoraggio adeguato della TAO; 3) il rischio emorragico connesso alla TAO nel singolo paziente. In aggiunta a queste valutazioni, sarebbe opportuno un coinvolgimento nelle scelte terapeutiche del paziente adeguatamente informato sul rapporto rischio/beneficio dei due trattamenti. Le preferenze del paziente potrebbero avere particolare importanza nei casi in cui le indicazioni alla TAO o agli antiaggreganti piastrinici non sono sicuramente definite.

Stratificazione del rischio tromboembolico

Nei pazienti con FA la stratificazione del rischio embolico può essere realizzata sulla base di fattori di rischio clinici ed ecocardiografici.

I fattori di rischio clinici correlati in modo indipendente con un aumento del rischio di stroke nei pazienti con FA sono stati definiti e integrati in diversi modelli

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.218.215 Wed, 17 Apr 2024, 00:14:04

di stratificazione del rischio tromboembolico. I due principali schemi sono quelli elaborati dall'Atrial Fibrillation Investigators Group[5] e dagli SPAF Investigators.[28,29]

L'analisi collaborativa degli AF Investigators, eseguita su 1236 pazienti con FA non valvolare appartenenti ai gruppi controllo (randomizzati al trattamento con placebo) dei 5 trial clinici di prevenzione primaria, ha identificato una serie di variabili cliniche ed ecocardiografiche che conferiscono l'appartenenza a un categoria a elevato rischio di eventi tromboembolici.[5] I fattori di rischio tromboembolico indipendenti sono rappresentati da: pregresso stroke o TIA (rischio relativo, RR = 2,5), età (RR = 1,6/decade), storia di ipertensione (RR = 1,6) e diabete mellito (RR = 1,7). Un'analisi successiva degli stessi Autori, condotta sugli ecocardiogrammi eseguiti in 3 dei 5 trial, ha dimostrato che la disfunzione ventricolare sinistra di grado moderato-grave costituisce un importante fattore di rischio addizionale per lo stroke (RR = 2,5).[30]

I pazienti di età <65 anni senza alcuno di questi marker di rischio (15% di tutti i pazienti randomizzati nei trial clinici) hanno un rischio annuale di stroke molto basso, circa 1% per anno, in assenza di alcuna profilassi antitrombotica. Questi risultati confermano una precedente osservazione che i pazienti con FA "lone" (definita anche in base all'assenza di ipertensione arteriosa e diabete) di età <60 anni hanno un rischio di stroke <0,5% per anno.[31] Inoltre, lo studio SPAF II[17] ha dimostrato che i pazienti di età ≤75 senza fattori di rischio clinici in trattamento con aspirina hanno un basso rischio di stroke. In questo sottogruppo di pazienti la TAO, rispetto all'aspirina, darebbe soltanto un minimo beneficio incrementale.

I ricercatori dello SPAF hanno recentemente pubblicato un'analisi dei fattori di rischio per stroke nel gruppo dei 2012 pazienti trattati con aspirina nei trial randomizzati SPAF I, SPAF II e SPAF III (nello SPAF III l'aspirina era associata a warfarin a mini-dosi fisse) e nella coorte dello SPAF II trattata in aperto con aspirina.[29] Sei variabili sono risultate significativi fattori di rischio indipendente: pregresso stroke o TIA (RR = 2,9), età (1,8/decade), storia di ipertensione (RR = 2,0), PA sistolica >160 mmHg (RR = 2,3), sesso femminile (RR = 1,6) e consumo di alcool ≥14 drink/settimana (RR = 0,4, cioè fattore protettivo).

Nonostante marginali differenze, i modelli di stratificazione del rischio tromboembolico degli AF Investigators e dello SPAF sono del tutto concordanti. Combinando questi due schemi e le precedenti evidenze della letteratura, la recente sesta Consensus Conference on Antithrombotic Therapy dell'American College of Chest Physicians ha definito i marker di rischio tromboembolico elevato e i marker di rischio moderato[32] (Tabella IV). I marker di rischio elevato comprendono età >75 anni, pregresso stroke/TIA o embolia sistemica, storia di ipertensione, scompenso cardiaco o disfunzione ventricolare sinistra, valvulopatia mitralica reumatica e protesi valvolari. I marker di rischio moderato comprendono età compresa tra 65 e 75 anni, diabete mellito e malattia coronarica con funzione ventricolare sinistra conservata.

In presenza di uno o più di questi fattori di rischio i pazienti con FA hanno un rischio annuale di stroke e tromboembolia sistemica molto elevato ("high risk") se non trattati con la TAO.[18] I pazienti senza alcuno di questi fattori di rischio hanno un rischio di stroke basso ("low risk") allorché vengono trattati solo con aspirina.[33] Una categoria di pazienti con FA non valvolare a rischio tromboembolico molto basso è costituita dai pazienti che non hanno né fattori di rischio tromboembolico né storia di ipertensione arteriosa. Queste evidenze provengono dai risultati del braccio aperto dello studio SPAF III.[33] In questa parte dello studio 892 pazienti con FA non valvolare, definiti a basso rischio per l'assenza di specifici fattori di rischio, sono stati seguiti in trattamento con aspirina 325 mg/die. L'incidenza annuale di stroke è stata del 2,0% con una significativa differenza tra pazienti con (3,6%) e pazienti senza (1,1%) storia di ipertensione arteriosa.

Pertanto, nei pazienti con FA non valvolare esiste un ampio spettro del rischio di stroke che varia dallo 0,4% per anno nei pazienti con FA "lone" al 12% per anno nei pazienti con FA e pregresso stroke o TIA (Tabella V).

La FA parossistica non sembra un predittore indipendente di rischio tromboembolico: il rischio di stroke è probabilmente equivalente a quello della forma permanente. Le possibilità di valutazione del rischio embolico nella FA parossistica sono comunque limitate dal fatto che il 30% circa delle FA parossistiche evolve nella FA permanente. Un'analisi effettuata nell'ambito del gruppo di pazienti trattati con aspirina negli studi SPAF I, SPAF II e SPAF III, ha evidenziato un rischio

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.218.215 Wed, 17 Apr 2024, 00:14:04

TABELLA IV Stratificazione del rischio tromboembolico nella fibrillazione atriale

- **Marker di rischio elevato**
  - Età >75 anni
  - Pregresso stroke/TIA o embolia sistemica
  - Storia di ipertensione
  - Scompenso cardiaco o disfunzione ventricolare sinistra
  - Valvulopatia mitralica reumatica
  - Protesi valvolari
- **Marker di rischio moderato**
  - Età 65-75 anni
  - Diabete mellito
  - Malattia coronarica con funzione ventricolare sinistra conservata

TABELLA V Spettro del rischio di stroke nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare

Categoria di pazienti	Incidenza di stroke (%/anno)
FA lone	0,4
"Low risk" senza storia di ipertensione	1,1
"Low risk" con storia di ipertensione	3,6
FA non valvolare in generale	4,5
"High risk"	7,9
Pregresso stroke	12

annuale di stroke del tutto simile per la FA parossistica (3,2%) e quella cronica (3,3%).[34] Tuttavia, è da sottolineare che in questi studi non erano eleggibili per la randomizzazione i pazienti di età <60 anni con FA "lone" e quelli con un episodio singolo di FA.

In base a questi criteri, il 60% circa dei pazienti con FA dovrebbe essere trattato con TAO e verosimilmente una percentuale ancora maggiore se si considerano anche i pazienti con storia di ipertensione arteriosa. Il trasferimento di queste indicazioni nella pratica clinica è tutt'altro che agevole e il dilemma terapeutico si pone soprattutto nei pazienti anziani.

È certo che il rischio tromboembolico cresce con l'aumentare dell'età, diventando particolarmente elevato nei pazienti di età >75 anni, soprattutto di sesso femminile. D'altra parte il rischio emorragico connesso alla TAO è significativamente maggiore negli anziani (sembra in modo particolare nelle donne di età >80 anni) e questo rappresenta una remora importante per il trattamento. L'aspirina, la cui efficacia in generale è modesta, riducendo complessivamente il rischio tromboembolico solo del 20%, conferisce una protezione inefficace particolarmente nel sottogruppo di pazienti di età >75 anni. Sarebbe vantaggioso, pertanto, validare ulteriori marker strumentali per la stratificazione del rischio tromboembolico nel vasto gruppo di pazienti con rischio moderato di stroke.

L'ecocardiografia transesofagea è in grado di fornire ulteriori marker di rischio tromboembolico: trombi atriali, ecocontrasto spontaneo, disfunzione auricolare sinistra, placche aortiche ecc.[35] (Tabella VI). Il valore predittivo di questi marker è stato validato in due ampi studi, lo SPAF III[36] e il FASTER.[37] Nello studio SPAF III[36] le variabili ecocardiografiche indipendentemente associate a un aumentato rischio tromboembolico erano: trombosi auricolare sinistra, ecocontrasto sponta-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.218.215 Wed, 17 Apr 2024, 00:14:04

neo, bassa velocità di svuotamento dell'auricola atriale sinistra (≤20 cm/sec) e placche aortiche complicate. Nello studio FASTER[37] l'ecocardiografia transesofagea ha consentito l'identificazione di pazienti con FA a rischio molto basso di stroke e morte in corso di trattamento con antiaggreganti piastrinici (aspirina o indobufene). In particolare, l'assenza di trombosi e di dilatazione dell'appendice auricolare sinistra e di aneurisma del setto interatriale, insieme a una velocità di flusso transauricolare >25 cm/sec, era in grado di identificare pazienti a bassissimo rischio di eventi.

Possibilità di un monitoraggio adeguato della TAO

Un monitoraggio di elevata qualità della TAO rappresenta l'elemento fondamentale per minimizzare il rischio emorragico. Un approccio sistematico alla gestione della TAO, come quello attuato nei Centri di anticoagulazione, è sicuramente in grado di migliorare la sicurezza e l'efficacia della terapia con warfarin, riducendo le complicazioni connesse al trattamento. Questo tipo di sorveglianza, attuabile in Centri autonomi della TAO o in ambulatori costituiti all'interno dei Centri di Cardiologia, prevede il coinvolgimento di medici cardiologi, infermieri e del Laboratorio. Prevede, inoltre, l'utilizzo di programmi informatizzati per l'adeguamento posologico della TAO e la possibilità di accessi facilitati per i pazienti in trattamento cronico. A questa modalità di gestione organizzata ("coordinated medical care") si contrappone quella fornita dal medico curante o dallo specialista cardiologo del singolo paziente ("routine medical care").

I dati della letteratura indicano chiaramente che un'assistenza organizzata riduce l'incidenza di eventi avversi, determinando anche un risparmio di risorse. In una metanalisi di 6 studi di confronto della sorveglianza coordinata rispetto a quella di routine della TAO, la riduzione degli eventi emorragici è stata di circa 5 episodi prevenuti per 100 anni-paziente a favore della sorveglianza organizzata.[38] Chiquette et al.[39] hanno inoltre dimostrato che i Centri dell'anticoagulazione, rispetto alla "usual medical care", migliorano il controllo dell'anticoagulazione, riducendo l'incidenza di eventi emorragici e tromboembolici con un guadagno annuale di $ 162.058 per 100 pazienti attraverso la riduzione delle ospedalizzazioni e degli accessi in Pronto Soccorso.

Rischio emorragico nel singolo paziente

Le emorragie costituiscono la complicanza più importante della TAO. In particolare, in corso di TAO a intensità convenzionale il rischio di emorragia cerebrale risulta aumentato di 7-10 volte. Pertanto, il timore dell'emorragia cerebrale costituisce la remora principale all'impiego della TAO nei pazienti anziani. Il fattore principale nella decisione per la TAO nei pazienti con FA è la valutazione che il beneficio della terapia sia superiore al rischio delle emorragie nel singolo paziente.

Il rischio di sviluppare complicanze emorragiche durante la TAO è influenzato da fattori di rischio relativi al paziente e relativi al trattamento. I primi comprendono l'età avanzata, la scarsa compliance del paziente al trattamento, la presenza di malattie concomitanti come l'ipertensione arteriosa, soprattutto se non controllata dalla terapia medica, precedenti stroke o TIA, cadute ricorrenti, sanguinamenti gastrointestinali e insufficienza renale.[40-43] Tra i fattori di rischio relativi al trattamento sono inclusi l'intensità, la variabilità del-

TABELLA VI Marker ecocardiografici transesofagei di rischio tromboembolico nella fibrillazione atriale

– Trombosi atriale/auricolare sinistra
– Ecocontrasto spontaneo
– Disfunzione auricolare sinistra (velocità di flusso <20-25 cm/sec)
– Ingrandimento auricolare sinistro
– Placche aortiche complicate
– Aneurisma del setto interatriale

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.218.215 Wed, 17 Apr 2024, 00:14:04

l'anticoagulazione, così come l'adeguatezza del follow-up e il tipo di monitoraggio della terapia; grande importanza ha anche l'interferenza farmacologica con terapie concomitanti.[40]

Esiste, inoltre, una correlazione fra gli eventi emorragici e il periodo di inizio della TAO. L'incidenza di emorragie è più elevata nei primi 90 giorni dall'inizio della TAO, circa il doppio rispetto a quella registrata successivamente; dopo questo periodo l'incidenza di sanguinamenti si stabilizza.[41,44] Questo gradiente di rischio è particolarmente significativo nei pazienti più anziani nei quali il rischio può essere amplificato dalla possibile slatentizzazione di lesioni misconosciute o occulte e dallo scarso controllo della TAO all'inizio del trattamento.

La qualità del controllo della TAO è influenzata anche dal livello cognitivo del paziente. Palareti et al. hanno riscontrato una insospettata riduzione della capacità mentale o del livello di attenzione in una discreta percentuale di pazienti anziani in trattamento con TAO sottoposti a test psicometrici.[45] In questi pazienti con deficit cognitivi subclinici erano più frequenti i riscontri di ipo- e ipercoagulazione con conseguente esposizione dei pazienti a un rischio più elevato di complicanze trombotiche o emorragiche.

In un recente studio prospettico collaborativo italiano (ISCOAT) è stata studiata l'incidenza delle complicanze emorragiche in un'ampia popolazione di pazienti ambulatoriali seguiti presso Centri di sorveglianza della TAO.[44] L'incidenza di complicanze emorragiche fatali, maggiori e minori, è risultata abbastanza bassa, pari a 0,25, 1,1 e 6,2 per 100 anni-paziente di follow-up rispettivamente. L'incidenza di emorragie è risultata più elevata nei pazienti più anziani e durante i primi 90 giorni dall'inizio del trattamento rispetto al periodo successivo. Il rischio emorragico è risultato correlato all'intensità della scoagulazione, anche se un quinto degli eventi emorragici si è verificato in corrispondenza di valori di INR <2,0.

Un'analisi successiva, eseguita nei pazienti di età ≥75 anni inclusi nello studio ISCOAT, ha dimostrato un trend non significativo verso una più elevata incidenza di complicanze sia emorragiche che trombotiche negli anziani in confronto al gruppo di pazienti più giovani.[46] Tuttavia, gli eventi emorragici cerebrali e quelli trombotici fatali erano significativamente più frequenti nei pazienti anziani. I risultati di questo studio, inoltre, indicano che valori di INR <2,0 non eliminano nell'anziano il rischio di emorragie, non offrendo d'altra parte una profilassi antitrombotica adeguata. Nel sottogruppo di pazienti con FA le emorragie maggiori si sono verificate più frequentemente nei pazienti di età >75 anni (5,1% per anno) rispetto ai pazienti più giovani (1,0% per anno).[47] All'analisi univariata, l'incidenza di emorragie maggiori è risultata più elevata nelle donne, nei diabetici e nei pazienti con storia di pregressa tromboembolia.

Una gestione sicura della TAO richiede il monitoraggio emocoagulativo attraverso l'INR che supera il problema della diversa sensibilità delle varie tromboplastine utilizzate nei diversi laboratori. Gli studi sull'intensità ottimale della TAO forniscono informazioni importanti riguardo al target di scoagulazione nelle diverse patologie. Nella FA il rischio di stroke aumenta in modo significativo per valori di INR <2,0,[48] mentre il rischio delle emorragie aumenta per valori di INR >4,5.[49]

Preferenze del paziente

Nei pazienti con FA a rischio tromboembolico moderato la scelta tra la TAO e l'aspirina dovrebbe essere eseguita sulla base del rapporto rischio/beneficio dei due trattamenti. Sarebbe, tuttavia, opportuno che nel processo decisionale venissero anche considerate le preferenze del paziente per un determinato trattamento, una volta che questi sia stato adeguatamente informato riguardo ai relativi benefici e rischi dei due diversi trattamenti.

In un recente studio osservazionale inglese, condotto in pazienti anziani con FA, sono state confrontate le preferenze del paziente per la TAO con il tipo di trattamento effettivamente prescritto dal medico.[50] Ai pazienti sono state illustrate con chiarezza le alternative terapeutiche (TAO o aspirina) e le loro possibili conseguenze (grado di protezione dalle tromboembolie, effetti indesiderati); una volta informati, i pazienti hanno espresso le loro preferenze individuali. È risultato che nell'ambito dei 38 pazienti che avrebbero preferito non essere trattati con warfarin, 17 (45%) erano invece stati posti in trattamento con warfarin. Nell'ambito dei rimanenti 59 pazienti, 28 (47%) non erano trattati con warfarin contrariamente alle loro preferenze. Questo

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.218.215 Wed, 17 Apr 2024, 00:14:04

studio evidenzia l'importanza di coinvolgere adeguatamente i pazienti nelle scelte cliniche dopo aver fornito adeguate informazioni. A questo proposito, opuscoli e materiale audiovisivo sulla FA possono facilitare l'informazione dei pazienti riguardo ai benefici e ai rischi delle diverse opzioni terapeutiche.[51] È verosimile che la condivisione delle scelte da parte del paziente possa determinare una migliore compliance alla TAO.

Raccomandazioni di trattamento

In definitiva, la scelta della terapia antitrombotica dovrebbe essere attuata sulla base delle valutazioni sopra discusse. Le raccomandazioni per il tipo di terapia basate sulla stratificazione del rischio tromboembolico sono state riconfermate nella sesta Consensus Conference on Antithrombotic Therapy dell'American College of Chest Physicians[32] (Tabella VII).

Nei *pazienti ad alto rischio* (definito sulla base della presenza di un fattore di rischio elevato oppure di più di un fattore di rischio moderato) è sempre indicata la TAO.

Nei *pazienti a rischio medio* (assenza di fattori di rischio elevato e presenza di un fattore di rischio moderato) è discrezionale la scelta tra la TAO e l'aspirina; questa decisione potrà essere attuata in base a considerazioni della fattibilità di un monitoraggio sicuro della TAO e del rischio emorragico individuale.

Nei *pazienti a rischio basso* (assenza di fattori di rischio elevato e di fattori di rischio moderato) non vi sono indicazioni alla TAO e l'aspirina costituisce una terapia sufficiente.

È evidente dalle linee guida che l'età avanzata (>75 anni) è di per sé un fattore di rischio elevato per le tromboembolie e vi sarebbe pertanto un'indicazione alla TAO in ogni paziente di età >75 anni. Questo rappresenta un dilemma terapeutico in considerazione del rischio più elevato nell'anziano delle emorragie gravi, in particolare cerebrali. L'avvento di nuove e più sicure strategie efficaci di profilassi antitrombotica pertanto è fortemente auspicato, in particolare per i pazienti più anziani che costituiscono una rilevante percentuale della popolazione dei pazienti con FA.

Prospettive di ricerca

I possibili nuovi campi di ricerca per il futuro riguardano:

1) Identificazione dei pazienti con FA a rischio tromboembolico molto basso per i quali può non essere necessaria la TAO. La maggiore utilità dell'ecocardiografia transesofagea potrebbe essere proprio per l'individuazione dei pazienti a basso rischio, piuttosto

TABELLA VII Linee guida di profilassi antitrombotica nella fibrillazione atriale

Categoria	Trattamento
• Pazienti ad alto rischio (ogni età) – 1 fattore di rischio elevato oppure – >1 fattore di rischio moderato	TAO (INR 2,0-3,0)
• Pazienti a rischio moderato (65-75 anni) – no fattori di rischio elevato – 1 fattore di rischio moderato	TAO (INR 2,0-3,0) o aspirina 325 mg
• Pazienti a basso rischio – no fattori di rischio elevato – no fattori di rischio moderato	Aspirina 325 mg

– *Fattori di rischio elevato*: età >75 anni, pregresso stroke o embolia sistemica, storia di ipertensione, scompenso cardiaco o disfunzione ventricolare sinistra, valvulopatia mitralica reumatica, protesi valvolare.
– *Fattori di rischio moderato*: età 65-75 anni, diabete mellito, malattia coronarica con funzione ventricolare sinistra conservata.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.218.215 Wed, 17 Apr 2024, 00:14:04

che per l'identificazione di quelli ad alto rischio, in gran parte già definiti dalle variabili cliniche. Il ruolo delle indagini emocoagulative per la stratificazione del rischio tromboembolico è invece ancora dubbio.

2) Verifica dell'efficacia di un regime di TAO a minore intensità. Il presupposto dell'impiego della TAO a bassa intensità di scoagulazione è basato sul fatto che il rischio di emorragie, soprattutto nell'anziano, è in funzione dell'intensità dell'INR. Un recente studio multicentrico randomizzato di prevenzione secondaria, che ha incluso 115 pazienti con FA non valvolare e pregresso stroke, ha dimostrato un'efficacia sovrapponibile di un regime di TAO a bassa intensità (INR 1,5-2,1) nei confronti della TAO a intensità convenzionale (INR 2,2-3,5) con un'incidenza di complicanze emorragiche significativamente minori nel gruppo TAO a bassa intensità.[52] Dati provenienti dallo studio ISCOAT indicano, tuttavia, che nei pazienti anziani un significativo numero di emorragie in corso di TAO possono verificarsi anche per basse intensità di scoagulazione, soprattutto all'inizio del trattamento.[46]

3) Verifica dell'efficacia di nuovi trattamenti antitrombotici più maneggevoli e più sicuri della TAO. Questo settore di ricerca prevede la valutazione dell'efficacia di farmaci antiaggreganti piastrinici diversi dall'aspirina, l'eventuale associazione di antiaggreganti piastrinici (ad es. clopidogrel + aspirina) e l'impiego di nuovi farmaci antitrombotici.
I risultati favorevoli ottenuti con l'indobufene nel SIFA, studio di confronto indobufene vs warfarin in prevenzione secondaria, hanno stimolato la pianificazione dello studio SIFA II nel quale l'indobufene viene confrontato con l'aspirina in pazienti non eleggibili per la TAO. Lo studio in corso condotto in doppio cieco prevede l'arruolamento di 2200 pazienti con FA non valvolare (1300 pazienti in prevenzione primaria e 900 in prevenzione secondaria) randomizzati ad aspirina 300 mg o indobufene 100 o 200 mg, con un follow-up di 42 mesi.
L'associazione di clopidogrel + aspirina è un altro regime terapeutico per il quale esiste interesse di studio, in particolare dopo che lo studio CURE[53] ha dimostrato in pazienti con sindrome coronarica acuta una significativa riduzione del 20% di eventi primari con l'associazione dei due antiaggreganti piastrinici in confronto all'aspirina da sola.
Gli inibitori orali della trombina rappresentano un'altra possibile opzione che è in corso di valutazione nello studio SPORTIF III di confronto tra melagatran e warfarin in pazienti con FA non valvolare.

È auspicabile che da questi studi in corso e da altri in via di pianificazione possano emergere delle alternative alla TAO caratterizzate da efficacia sovrapponibile, rischio emorragico minore e maggiore semplicità di gestione. Se questi regimi alternativi alla TAO si dimostreranno efficaci e sicuri, la profilassi tromboembolica potrà essere estesa a un numero maggiore di pazienti anziani con FA per i quali oggi la TAO è spesso problematica e l'aspirina non conferisce una profilassi efficace.

Bibliografia

1. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82:2N-9N.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. National implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2370-2375.
3. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke. Concepts and controversies. *Stroke* 2001;32:803-808.
4. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe. Data from a multicenter hospital-based registry (The European community stroke project). *Stroke* 2001;32:392-398.
5. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-1457.
6. Ott A, Breteler MMB, De Bruyne MC, Van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam study. *Stroke* 1997;28:316-321.
7. Kilander L, Andrèn B, Nyman H, Lind L, Boberg M, Lithell H. Atrial fibrillation is an independent determinent of low cognitive function. A cross-sectional study in elderly men. *Stroke* 1998;29:1816-1820.
8. Ezkowitz MD, James E, Nazarian SN et al. for the Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke* 1995;92:2178-2182.
9. Stein B, Fuster V, Halperin JL, Chesebro JH. Antithrombotic

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.218.215 Wed, 17 Apr 2024, 00:14:04

therapy in cardiac disease. An emerging approach based on pathogenesis and risk. *Circulation* 1989;80:1501-1513.
10. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
11. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK Study. *Lancet* 1989; 1:175-179.
12. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990;325:1505-1511.
13. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C, for the CAFA study coinvestigators. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:349-355.
14. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation trial: final results. *Circulation* 1991;84:527-539.
15. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. for the Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators: Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992; 327:1406-1412.
16. European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group. Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342:1255-1262.
17. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrilllation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;346:687-691.
18. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996;348:633-638.
19. Pengo V, Zasso A, Barbero F, et al. Effectiveness of fixed minidose warfarin in the prevention of thromboembolism and vascular death in nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:433-437.
20. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P, et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1998;158:1513-1521.
21. Hellemons BS, Langenberg M, Lodder J, et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in nonrheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised control trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *Br Med J* 1999;319:958-964.
22. Diener HC, Lowenthal A. Antiplatelet therapy to prevent stroke: risk of brain hemorhhage and efficacy in atrial fibrillation. *J Neurol Sci* 1997;153:112.
23. Posada IS, Barriales V for the LASAF pilot Study Group. Alternate – day dosing of aspirin in atrial fibrillation. *Am Heart J* 1999;138:137-143.
24. Benavente O, Hart RG, Koudstal P, Laupacis A, Mc Bride R. Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. In: Warlow C, Van Gijn J, Sandercock P (eds): *Stroke Module of the Cochrane Database of systematic reviews*. Oxford: The Cochrane Collaboration. 1999 BMJ Publishing Group, London, UK.
25. The Atrial Fibrillation Investigators. The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation. Analysis of pooled data from 3 randomized trials. *Arch Intern Med* 1997;157:1237-1240.
26. Miller VT, Rothrock JF, Feinberg WM, Hart RG, Anderson DC, on behalf of the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. *Neurology* 1993;43:32-36.
27. Morocutti C, Amabile G, Fattaposta, et al. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke* 1997;28:1015-1022.
28. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992;116:1-5.
29. Hart RG, Pearce LA, Mc Bride R, et al., on behalf of the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation. Analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. *Stroke* 1999;30:1223-1229.
30. Atrial Fibrillation Investigators. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation. A prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. *Arch Intern Med* 1998;158:1316-1320.
31. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation: a population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987;317:669-674.
32. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen P, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 2001;119(Suppl):194S-206S.
33. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin. *JAMA* 1998;279:1273-1277.
34. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL, for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:183-187.
35. Di Pasquale G, Urbinati S, Pinelli G. New echocardiographic markers of embolic risk in atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 1995;5:315-322.
36. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1622-1626.
37. The Investigators of FASTER Study: Fibrillazione Atriale Studio Transesofageo Emiliano-Romagnolo, Italy. Transesophageal echocardiografic correlates of prior thromboembolism in non-valvular atrial fibrillation: a multicentre study. *Eur Heart J* 1996;17(Suppl):442 (abstract).
38. Ansell JE, Hughes R. Evolving models of warfarin management. anticoagulation clinics, patient self-monitoring, and patient self-management. *Am Heart J* 1996;132:1095-1100.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.218.215 Wed, 17 Apr 2024, 00:14:04

39. Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. *Arch Intern Med* 1998;158:1641-1647.
40. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 2001;119(Suppl): 108S-121S.
41. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin. Incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989;87:144-152.
42. Fihn SD, Mc Donell M, Martin D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation: A multicenter study. *Ann Intern Med* 1993;118:511-520.
43. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994;120:897-902.
44. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. on behalf of the Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996; 348:423-428.
45. Palareti G, Poggi M, Guazzaloca G, Savino A, Coccheri S. Assessment of mental ability in elderly anticoagulated patients: its reduction is associated with a less satisfactory quality of treatment. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1997;8:411-417.
46. Palareti G, Hirsh J, Legnani C, et al. Oral anticoagulation treatment in the elderly: a nested prospective, case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:470-478.
47. Pengo V, Legnani C, Noventa F, Palareti G on behalf of the ISCOAT Study Group. Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. *Thromb Haemost* 2001;85:418-422.
48. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996;335:540-546.
49. The European Atrial Fibrillation Study Group. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995;333:5-10.
50. Protheroe J, Fahey T, Montgomery AA, Peters TJ. The impact of patient's preferences on the treatment of atrial fibrillation: observational study of patient based decision analysis. *Br Med J* 2000;320:1380-1384.
51. Man-Son-Hing M, Laupacis A, O'Connor AM, et al. for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. A patient decision aid regarding antithrombotic therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. *JAMA* 1999;282:737-743.
52. Yamaguchi T, for the Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2000;31:817-821.
53. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.