

FIBRILLAZIONE ATRIALE (FA) E NUOVI FARMACI ANTICOAGULANTI ORALI (NAO)

Antonio Santoboni - Paola Manzi



La fibrillazione atriale (FA) è il più comune disordine del ritmo cardiaco, che non può essere considerato come un'aritmia benigna, in quanto i pazienti con FA hanno una aumentata mortalità, indipendentemente dal sesso, rispetto a quelli con ritmo sinusale.

Oltre 700.000 sono i pazienti con FA in Italia con 114.000 nuovi casi all'anno.

Gli eventi tromboembolici rappresentano la principale complicanza legata alla FA, in particolare l'ictus cerebrale, e costituiscono la maggiore causa di morbilità e mortalità indipendentemente che la FA sia parossistica, persistente o permanente¹⁻²⁻³.

Il rischio di ictus aumenta con la presenza di un pregresso ictus o di un attacco ischemico transitorio (TIA), con l'ipertensione arteriosa, la disfunzione ventricolare sinistra, il diabete e con l'aumentare dell'età.

Lo studio Framingham ha dimostrato che l'ictus ischemico si manifesta con frequenza significativamente maggiore (5,6 volte) nei pazienti con FA rispetto ai soggetti con ritmo sinusale; è evidente quindi la necessità di trattare i pazienti con FA per ridurre il rischio di insorgenza di ictus e la terapia anticoagulante rappresenta il cardine del trattamento nella prevenzione primaria e secondaria dell'ictus in pazienti con FA.

Il *Warfarin* e gli altri antagonisti della vitamina K (AVK) da oltre 50 anni rappresentano la terapia di riferimento.

Numerosi trials clinici randomizzati hanno dimostrato che la terapia anticoagulante orale (TAO) con gli AVK, è altamente efficace nella prevenzione dell'ictus nei pazienti affetti da fibrillazione atriale. Il meccanismo d'azione consiste nell'inibizione della sintesi epatica di alcuni fattori della coagulazione vitamina K dipendenti (fattore

II, VII, IX e X).

Nonostante la TAO riduca in modo significativo l'incidenza di ictus, spesso risulta sottoutilizzata, in particolare nei pazienti a maggior rischio di eventi, essendo impiegata in meno del 60% dei pazienti che ne avrebbero indicazione. Inoltre i pazienti in trattamento con *Warfarin*, risultano in corretto range terapeutico solo per il 63% del tempo di trattamento³.

L'introduzione dei nuovi farmaci anticoagulanti orali (NAO) con profili prevedibili di farmacocinetica e farmacodinamica, fornisce ai medici specialisti nuovi e validi strumenti nel campo dell'anticoagulazione.

I NAO rappresentano una valida alternativa al trattamento con *Warfarin* nella prevenzione del rischio tromboembolico nei pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV), con un rapporto rischio/beneficio molto favorevole.

Rispetto alla terapia con *Warfarin*, i NAO determinano una riduzione di ictus, emorragia intracranica e mortalità, con una incidenza simile di sanguinamenti maggiori, anche se con aumentato rischio di sanguinamenti gastrointestinali.

La ricerca farmacologica e clinica si è indirizzata verso lo sviluppo dei NAO somministrabili per via orale, concentrando l'interesse verso molecole in grado di bloccare singoli e specifici step della cascata coagulativa (in particolare il fattore Xa e la trombina), che fossero alternativi agli AVK senza necessità di monitorare l'effetto (valutazione dell'International Normalized Ratio, INR) e non inferiori nella profilassi antitrombotica dei pazienti con FA parossistica, persistente o permanente non valvolare (FANV)¹³.

I NAO attualmente in uso sono quattro:

- *dabigatran*
- *rivaroxaban*
- *apixaban*
- *edoxaban*

e il *betrixaban* di prossima uscita.

I NAO suddetti sono stati approvati dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) per la prevenzione dell'ictus e del tromboembolismo sistemico in soggetti con FA non valvolare e con uno o più

fattori di rischio, quali insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio.

I possibili vantaggi dei NAO rispetto agli AVK sono:

- rapida insorgenza d'azione; infatti i NAO raggiungono concentrazioni plasmatiche 1-4 ore dopo la somministrazione orale;
- minori interferenze alimentari e farmacologiche che ne consentono la somministrazione a dosi fisse e a precisi intervalli di tempo, senza periodico monitoraggio della coagulazione;
- emivita relativamente breve (7-15 ore) che consente una rapida riduzione del livello del farmaco in presenza di evento emorragico oppure in caso di intervento invasivo;
- minore incidenza di emorragie cerebrali.

Il *dabigatran* è un inibitore diretto e selettivo del fattore II (trombina) che impedisce la trasformazione del fibrinogeno in fibrina e la conseguente formazione del coagulo. Ha un rapido assorbimento orale e biodisponibilità bassa rispetto agli altri NAO. È un profarmaco che richiede un'attivazione nella forma attiva dopo l'ingestione.

È eliminato per via renale (80%) ed essendo poco legato alle proteine plasmatiche, può essere dializzabile⁵.

Il *rivaroxaban* è un inibitore diretto e selettivo del fattore Xa agisce in poche ore (circa 3) dopo l'assunzione, ha un'elevata biodisponibilità orale e un effetto sufficientemente prolungato da permettere la monosomministrazione. Il farmaco si lega strettamente alle proteine plasmatiche e viene eliminato prevalentemente per via epatica (65%) ed in minor parte per via renale (35%). L'essere strettamente legato alle proteine plasmatiche ne rende improbabile l'eliminazione con la dialisi^{6,8}.

L'*apixaban* è un inibitore diretto del fattore Xa. Ha un'emivita di 12 ore e viene metabolizzato in parte a livello epatico in processi CYP3A4 dipendenti e per il 25% escreto a livello renale⁹.

L'*edoxaban* agisce inibendo in maniera diretta il fattore Xa con biodisponibilità del 62% dopo somministrazione orale. Viene rapidamente assorbito nel tratto gastrointestinale e raggiunge il

picco plasmatico dopo 1-2 ore, con una emivita di 8-10 ore.

L'eliminazione è renale per circa il 50%^{10 11}.

Pazienti elegibili ai NAO sono soggetti con FA di nuovo riscontro ed indicazione alla TAO (Warfarin-naive), nella popolazione degli anziani e molto anziani, nei pazienti con difficoltà logistiche ad effettuare il monitoraggio laboratoristico periodico, e/o con pregresso ictus ischemico o emorragia intracranica^{12 13}.

Il follow-up deve essere eseguito dopo il primo mese dall'inizio della terapia e successivamente a distanza di qualche mese per valutare l'aderenza della terapia (la corretta assunzione del farmaco) e per segnalare eventuali complicanze tromboemboliche o emorragiche.

Inoltre è opportuno monitorare la funzionalità renale nel tempo con la formula della clearance della creatinina. La valutazione deve essere fatta prima di iniziare il trattamento e nei controlli successivi. In caso di ridotta funzionalità renale è prevista una riduzione della dose del farmaco.

Monitoraggio dell'anticoagulazione

Attualmente per i NAO non esiste un test standard, come l'INR per la terapia con AVK.

Esistono dei test qualitativi: nel caso del *dabigatran*, è il tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT); se quest'ultimo risulta maggiore di 80 secondi, il rischio emorragico è elevato. L'intensità di scagulazione ottenuta con *rivaroxaban* ed *apixaban* sembra invece correlare in maniera soddisfacente con le misurazioni del tempo di protrombina (PT)⁴.

Per la gestione degli eventi emorragici, occorre fare distinzioni in base all'entità del sanguinamento.

Se il sanguinamento è lieve, disponendo di farmaci con breve emivita, è sufficiente interrompere l'assunzione della dose successiva, oppure sospendere temporaneamente il trattamento per arrestare il sanguinamento.

In caso di emorragia di grado moderato o severo, deve essere mantenuta la volemia con infusione di liquidi e trasfusioni di plasma fresco congelato.

Se il paziente è in terapia con dabigatran, possono essere utili:

- la somministrazione di carbone attivato per ridurre l'assorbimento gastrointestinale, soprattutto se l'ultima dose è stata assunta entro le due ore precedenti;
- l'emodialisi per rimuovere il farmaco dal circolo, data la consistente quota di escrezione per via renale;
- antidoto: idarucizumab⁷.

Se il paziente è in terapia con *rivaroxaban*, *apixaban*, ed *edoxaban*, l'antidoto è *Andexanet* (ancora in fase sperimentale) che riduce l'attività anti fattore Xa e ripristina l'attività della trombina rapidamente.

In caso di eventi emorragici che potrebbero risultare fatali, per antagonizzare l'effetto anticoagulante, viene consigliata la somministrazione di concentrati di complessi protrombinici attivati e non attivati e di fattore VII attivato ricombinante¹³.

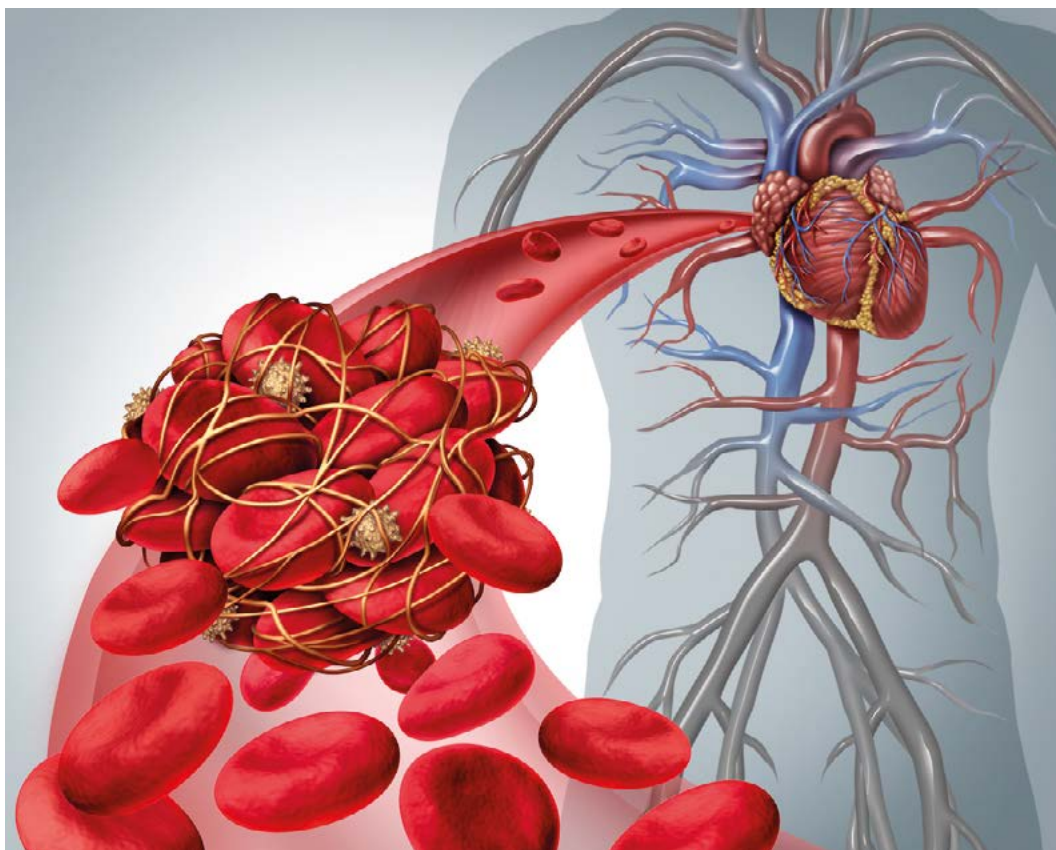
Conclusioni

I NAO rappresentano una delle più importanti innovazioni dell'ultimo decennio.

Complessivamente i NAO hanno dimostrato un'efficacia almeno non inferiore rispetto al *warfarin* nella riduzione degli eventi tromboembolici nei pazienti affetti da FA non valvolare a allo stesso tempo sono risultati sicuri con una riduzione statisticamente significativa delle emorragie fatali in particolare di quelle intracraniche. Il loro impiego, inoltre, si associa ad un trend di riduzione della mortalità.

Pertanto negli anziani, che presentano un elevato rischio tromboembolico ed emorragico, rappresentano il trattamento anticoagulante di scelta, in considerazione anche delle difficoltà che l'utilizzo del *warfarin* presenta in questa categoria di pazienti.

Nuove sfide nell'anticoagulazione orale riguardano la flessibilità del dosaggio e l'individuazione del giusto paziente con FA, con il bilanciamento tra rischio emorragico e la minimizzazione del rischio trombotico. ■



Bibliografia

1. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2008;39:1901-10
2. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Frammingan Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52.
3. Rossini R, et al. Why NAO: Know How. Perché e come scegliere i nuovi anticoagulanti orali nella pratica clinica cardiologica. *G Ital. Cardiol* 2015;16(3):161-164
4. Di Pasquale G., Proto C., Riva L. Fibrillazione atriale e nuovi anti coagulanti: rivoluzione terapeutica? *G. Ital. Cardiol.* 2013; 14 (3 Suppl.1): 695-755
5. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2014;383:955-62.
6. Connolly S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med* 2009;361(12):1139-51.
7. Eikelboom JW, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123(21):2363-72.
8. Patel MR, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. Med* 2011;365(10):883-91.
9. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011;365(11):981-92.
10. Giugliano RP, Ruf CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
11. Di Pasquale G, Riva L. Edoxaban nella fibrillazione atriale lo studio ENGAGE AF-TIMI 48. *G Ital Cardiol* 2014;15(11 Suppl 2):215-25.
12. Deedwania PC. New oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation. *Am. J. MED* 2013;126(4):289-92.
13. Miller CS, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110(3):453-60.

Il prof. Antonio Santoboni, specialista in Cardiologia, svolge attività di consulenza nell'ambito del servizio di Cardiologia.

Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641