

# RIFLESSIONI SULL'INSORGENZA DI ICTUS NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE NONOSTANTE L'IMPIEGO DEGLI ANTICOAGULANTI

*P. Di Giosia, P. Giorgini, C. Ferri*

**Dipartimento MeSVA,  
Cattedra e Scuola di Specializzazione in Medicina Interna,  
Università degli Studi dell'Aquila  
Divisione di Medicina Interna e Nefrologia,  
Ospedale San Salvatore, Coppito, L'Aquila.**

## **Abstract**

*La Fibrillazione Atriale (FA) è un'aritmia sopraventricolare caratterizzata dalla presenza di attività elettrica scoordinata, con conseguente deterioramento della funzione meccanica atriale. In corso di FA il movimento caotico ed inefficace del miocardio atriale favorisce la formazione di materiale trombotico che costituisce la base fisiopatologica del cardioembolismo periferico e della genesi di ictus cerebri. Nell'ampio e multidisciplinare approccio terapeutico alla FA, la terapia anticoagulante rappresenta un cardine per la riduzione delle complicanze sistemiche. Nel corso degli anni, ampi trial clinici randomizzati hanno chiaramente dimostrato la grande efficacia della terapia anticoagulante orale nella prevenzione primaria e secondaria dell'ictus nei pazienti affetti da FA. Malgrado ciò, i dati in letteratura evidenziano che a distanza di due anni permane comunque un rischio apprezzabile di stroke anche in coloro che assumono attivamente la terapia. Tale rischio residuo sarebbe espressione non solo del fallimento della terapia anticoagulante ma sembrerebbe imputabile anche a numerose variabili cliniche come il tipo di FA, il genere e la coesistenza di comorbidità come lo scompenso cardiaco ed i singoli fattori di rischio cardiovascolare.*

La Fibrillazione Atriale (FA) è un'aritmia sopraventricolare caratterizzata dalla presenza di attività elettrica scoordinata con conseguente deterioramento della funzione meccanica atriale. La FA è l'aritmia sostenuta più comune nella popolazione generale, con un'incidenza attestata tra l'1.5 e il 2%. Su scala continentale, oltre 6 milioni di cittadini Europei ne sono affetti e la sua prevalenza è stimata al raddoppio nei prossimi 50 anni<sup>1,2</sup>.

In corso di FA il movimento caotico ed inefficace del miocardio atriale

favorisce la formazione di materiale trombotico - per stasi/turbolenza ematica - a livello degli atri, in particolare dell'auricola sinistra. Il distacco di tale materiale trombotico nel torrente circolatorio rappresenta l'evento più temuto e rovinoso, poiché costituisce la base fisiopatologica del cardioembolismo periferico in corso di FA, che può colpire tutti i vasi arteriosi della grande circolazione, sentitamente - per frequenza e gravità - il circolo cerebrale. Infatti, in circa il 70% dei casi, gli emboli, a partenza dall'atrio sinistro, raggiungono la circolazione cerebrale, dando luogo a ictus di solito estesi, gravati da un'elevata mortalità in fase acuta e da esiti spesso invalidanti<sup>3</sup>.

Per definizione, l'ictus cerebri (stroke) è una patologia caratterizzata da deficit neurologico su base cerebro-vascolare, persistente per più di 24 ore o letale nelle 24 ore, che si esprime in disturbi della funzionalità cerebrale focali o talvolta globali, motori e/o sensitivi in rapida evoluzione. Si distinguono due forme principali di ictus: si parla di ictus ischemico nel caso in cui l'ictus è sostenuto da un trombo-embolo che ostruisce la circolazione sanguigna cerebrale, mentre di ictus emorragico se la causa scatenante è la rottura di un vaso sanguigno compromettente la perfusione cerebrale. Secondo le stime globali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'ictus è la patologia cardiovascolare più frequente dopo la cardiopatia ischemica e affligge 17 milioni di persone ogni anno in tutto il mondo, attestandosi come la seconda causa di morte globale<sup>4,5</sup>.

Attraverso i meccanismi cardioembolici suddetti, la FA risulta un determinante fattore di rischio per stroke e comporta un aumento del rischio di ictus pari a cinque volte rispetto alla popolazione generale. In particolare, si stima che alla FA sia attribuibile circa il 15% di tutti gli ictus cerebri ed il 20% di tutti gli ictus ischemici. Con l'invecchiamento della popolazione, il peso a livello globale dell'ictus correlato a FA continuerà ad aumentare. La prevalenza di ictus nei soggetti di età superiore ai 70 anni affetti da FA raddoppia ogni dieci anni. Inoltre, gli ictus correlati a FA sono associati ad esiti più onerosi rispetto agli ictus non correlati a FA. In tale contesto, la gestione di un alto numero di soggetti affetti da FA costituisce una sfida per la sanità pubblica, giacché si associa ad un'incidenza elevata di decessi e ad oneri sempre maggiori per i sistemi sanitari di tutto il mondo in termini di costi della gestione dell'ictus, della terapia e dell'assistenza a lungo termine. A titolo esemplificativo, i soli costi medici per ictus associato a FA ammontano a circa €12.000 per paziente, con previsioni in crescita dato l'inesorabile incremento della popolazione anziana<sup>3</sup>.

Nell'ampio e multidisciplinare approccio terapeutico alla FA, la terapia anticoagulante rappresenta un cardine per la riduzione delle complicanze sistemiche. Nel corso degli anni, ampi trial clinici randomizzati hanno inequivocabilmente dimostrato la grande efficacia della terapia anticoagulante orale nella prevenzione primaria e secondaria dell'ictus nei pazienti affetti da FA. Gli studi mostrano che la terapia con warfarin è in grado di ridurre sensibilmente di circa 2/3 (>60%) il rischio tromboembolico dei pazienti affetti da FA e di ridurre la mortalità di circa 1/4, esponendo tuttavia ad un aumentato rischio di sanguinamenti maggiori che varia tra 1 e 3% su base annua. Tali vantaggi sono solidissimi sia rispetto a nessun trattamento, sia rispetto a terapia antiaggregante. I benefici globali della terapia anticoagulante sono pressoché universali nei soggetti con FA, ad eccezione di una ristretta cerchia di pazienti con

rischio molto basso. Infatti, il rischio di ictus non è uniformemente distribuito nella popolazione di soggetti con FA, variando ampiamente da 0 a 18% circa per anno, a seconda del contesto clinico e del profilo di rischio del paziente. Pertanto è importante una valutazione ad personam del rischio tromboembolico ai fini delle scelte terapeutiche. In tal senso, esistono ormai sistemi di stratificazione del rischio - CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score - ampiamente validati, che permettono di gestire con relativa semplicità la decisione clinica di intraprendere una terapia anticoagulante<sup>1-3</sup>.

Sorprende negativamente, quindi, che nella pratica clinica si osservi un sottoutilizzo della terapia anticoagulante. Registri real-life riportano che, complessivamente, solo circa la metà dei soggetti con FA riceve un trattamento con warfarin e questa percentuale si riduce progressivamente con il crescere dell'età. Si tratta, invero, di un approccio ingiustificatamente rinunciatorio poiché il beneficio netto derivante dalla terapia anticoagulante nel paziente con FA aumenta con l'età. A lato di ciò, anche nei soggetti trattati con warfarin, i risultati della terapia sono sub-ottimali, poiché molti dei soggetti sottoposti a terapia anticoagulante sono costantemente al di fuori del range terapeutico ottimale. Il raggiungimento ed il mantenimento di un range terapeutico appropriato in corso di terapia con warfarin non è, comunque, sempre agevole e la qualità del trattamento finisce per essere inaccettabilmente scarsa in molti pazienti che, per oltre un terzo del tempo, restano al di fuori del range terapeutico anche applicando frequenti monitoraggi ed aggiustamenti della dose. Per complesse ragioni farmacologiche, l'effetto terapeutico del warfarin è estremamente imprevedibile e può cambiare a causa di diversi fattori, quali le modifiche alla dieta o i farmaci assunti in concomitanza. A questo riguardo, i Nuovi AntiCoagulanti Orali (NOAC)<sup>6</sup> - apixaban, dabigatran, rivaroxaban e edoxaban (tab. I) - rappresentano, senza dubbio, un'importante possibilità per implementare la prevenzione dell'ictus cardioembolico, perché consentono di bypassare i più considerevoli limiti del warfarin: stretta finestra terapeutica, necessità di un monitoraggio della coagulazione e di aggiustamenti di dose, interazioni farmacologiche e dietetiche. Se a ciò si associa la significativa riduzione del rischio di sanguinamenti cerebrali, dimostrata per i nuovi anticoagulanti orali rispetto al warfarin, a fronte di un'efficacia protettiva nei riguardi dell'ictus embolico almeno eguale, risulta manifesto come questi farmaci si prospettano attualmente come la terapia anticoagulante di riferimento nel paziente multimorbile con FA.

Nonostante la forte riduzione del rischio di ictus e mortalità nei pazienti con FA associata alla terapia anticoagulante (warfarin e/o nuovi anticoagulanti orali) i dati in letteratura evidenziano che a distanza di due anni permane comunque un rischio apprezzabile di stroke anche in coloro che assumono attivamente la terapia. Il rischio residuo è stimato essere dell'1.7% per anno per il warfarin e dell'1.4% per i NOAC. Questo rischio, nel corso degli anni, è stato imputato a diversi elementi quali scarso controllo dei fattori di rischio cardiovascolare o al fallimento della terapia anticoagulante. Un recente studio apparso su *Lancet Cardiology* ha preso in esame 5.555 pazienti con diagnosi ambulatoriale di FA. Il 45% era in terapia con warfarin abbinato o meno ad un antiplateletico; il 29% circa assumeva solo l'antiplateletico ed il rimanente 26% nessuna terapia antitrombotica. I loro dati anagrafici e clinici sono stati messi a confronto con quelli di una popolazione di 24.705 pazienti simili per

Tabella I - Caratteristiche comparate dei nuovi anticoagulanti orali.

	<i>Dabigatran</i> (RE-LY)	<i>Rivaroxaban</i> (ROCKET AF)	<i>Apixaban</i> (ARISTOTLE)	<i>Edoxaban</i> ENGAGE AF-TIMI 48
<i>Meccanismo d'azione</i>	Inibizione diretta della trombina	Inibizione diretta del fattore X attivato	Inibizione diretta del fattore X attivato	Inibizione diretta del fattore X attivato
<i>Biodisponibilità (%)</i>	6	60-80	50	62
<i>Emivita (h)</i>	12-17	5-13	9-14	10-14
<i>Escrezione</i>	Renale (80%)	Renale (33%) epatica (66%)	Renale (25%)	Renale (50%)
<i>Dosaggio</i>	150 mg bid	20 mg/die	5 mg bid	60 mg/die
<i>Dosaggio in caso di insufficienza renale (CrCl 30-49 ml/min)</i>	110 mg bid	15 mg/die	2.5 mg bid	30 mg/die
<i>Disegno dello studio</i>	Randomizzato, aperto	Randomizzato, doppio cieco	Randomizzato, doppio cieco	Randomizzato, doppio cieco
<i>N. pazienti</i>	18.111	14.264	18.201	21.105
<i>Età (anni)</i>	71.5 ± 8.7	73 (IQR 65-78)	70 (IQR 63-76)	72 (64-78)
<i>CHADS<sub>2</sub> score (media)</i>	2.1	3.5	2.1	2.8

CrCl, clearance della creatinina; IQR, range interquartile.

età e per genere. Ad un anno e mezzo dalla diagnosi di FA, il rischio cumulativo aggiustato di ictus era del 3.9% nei pazienti non trattati, dell'1.3% nei pazienti in terapia con warfarin e dell'1.2% nei pazienti di controllo senza FA (P=0.75). Lo stesso andamento è stato riscontrato tenendo conto solo degli stroke non fatali. La lettura dei dati sulla mortalità ha invece portato a risultati diversi. Il rischio cumulativo di mortalità per tutte le cause era pari al 7.2% nei pazienti con FA e non trattati con l'anticoagulante, al 4.2% nei pazienti con FA e warfarin e al 2.5% nei pazienti di controllo. Sebbene sia stata rilevata una riduzione di mortalità associata al trattamento con anticoagulante, il rischio residuo di mortalità era maggiore nei pazienti con FA trattati rispetto ai pazienti del gruppo di controllo, anche dopo aver aggiustato i dati per le caratteristiche al baseline (P=0.005). I risultati di questo studio avvalorano l'ipotesi che il rischio residuo di ictus nei pazienti con FA trattati con l'anticoagulante non sia probabilmente dovuto al solo fallimento della terapia. Il rischio potrebbe invece essere collegato a forme di ictus non cardioembolico che possono incorrere nei pazienti della stessa età, dello stesso sesso e con altri fattori di rischio di ictus ma senza FA. I dati relativi alla mortalità indicano che la FA grava per sé sul rischio di mortalità dei pazienti e questo rischio viene solo in parte ridotto dalla terapia anticoagulante<sup>7</sup>.

Un altro aspetto estremamente affascinante potrebbe essere rappresentato

dalle differenze di genere. In un recente lavoro, pubblicato nel 2015 su *Trends in Cardiovascular Medicine*, sono state studiate le disparità di genere nell'ambito della gestione della prevenzione del rischio di ictus cerebrali nelle donne. Invero, nonostante la riduzione della mortalità, gli effetti a lungo termine dello stroke, in termini di disabilità, impatto della malattia e costi sociali, sono molto onerosi, specie per le donne. L'ictus, difatti, rappresenta la quinta causa di morte negli uomini e la terza nelle donne. Quest'ultime più frequentemente presentano episodi ricorrenti e maggiori complicanze durante il ricovero ospedaliero. L'età di comparsa dello stroke nelle donne è in media superiore di 4 anni rispetto agli uomini (75 vs 71 anni), gli eventi presentano generalmente una maggiore gravità e conseguenze più importanti in termini di disabilità, conducendo più frequentemente a ricoveri in istituto per lungo tempo. Lo stroke nelle donne rappresenta una causa rilevante di mortalità, disabilità permanente ed elevati costi ed è quindi importante prevedere linee guida specifiche di prevenzione nel genere femminile. Inoltre, le donne, per quanto siano più informate e sensibili rispetto alle campagne educazionali e seguano uno stile di vita più sano e consapevole, indipendentemente dal livello di istruzione, riferiscono più tardivamente i sintomi di un eventuale episodio cerebrovascolare e più tardivamente ricorrono ad assistenza medica. Infine, la prognosi è più frequentemente sfavorevole nelle donne anche in relazione all'età più avanzata ed alla condizione socio-demografica. I fattori di rischio specifici per le donne variano nelle diverse fasce d'età. Nelle donne in età premenopausale sono rappresentati dai contraccettivi orali, dalla gravidanza, dalla preeclampsia e dal diabete gestazionale. Nelle donne più anziane un ruolo importante è rappresentato dai cambiamenti dell'assetto ormonale, dalle terapie ormonali sostitutive, dallo scarso controllo dei valori tensivi. Altri fattori di rischio per stroke, più comuni nelle donne sono: l'emicrania con aura, la FA, il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa e la depressione. Oltretutto nel genere femminile anche la terapia anticoagulante della FA è spesso impiegata in maniera insufficiente. Una recente metanalisi ha valutato le differenze di genere rispetto al rischio residuo di stroke e di sanguinamento maggiore in pazienti trattati con warfarin o con i nuovi farmaci anticoagulanti orali. In confronto agli uomini le donne trattate con warfarin presentavano un maggior rischio residuo di stroke o embolismo sistemico; tale differenza di genere non è però emersa nelle donne trattate con i nuovi farmaci anticoagulanti orali, cui si associa inoltre un minor rischio di emorragie cerebrali in entrambi i sessi. Gli Autori raccomandano l'adozione di strategie specifiche, mirate alla riduzione del rischio cardiovascolare e di stroke nelle donne, che dovrebbero includere un più attento controllo della pressione arteriosa in gravidanza, nonché la diffusione di programmi educazionali finalizzati ad implementare la consapevolezza del ruolo della prevenzione dello stroke, soprattutto nelle aree a più elevata incidenza<sup>8</sup>.

Un determinante di rischio residuale nel paziente fibrillante potrebbe essere rappresentato anche dallo scompenso cardiaco. Scompenso cardiaco e FA presentano un'elevata tendenza a coesistere, in parte perché condividono determinanti fattori patofisiologici comuni, ma anche perché si influenzano in maniera bidirezionale, nel senso che una di queste due condizioni morbose può in modo diretto sfociare nell'altra. La coesistenza di queste due patologie è associata ad incremento della mortalità per tutte le cause e rischio di ospe-

dalizzazione. In una sottoanalisi dello studio AMADEUS (Evaluating the Use of SR34006 Compared to Warfarin or Acenocoumarol in Patients With Atrial Fibrillation) è stato investigato il rischio residuo di stroke e morte per tutte le cause in pazienti affetti da FA non valvolare in accordo con la pregressa diagnosi di scompenso cardiaco. Nello specifico, gli Autori hanno valutato la prognosi di pazienti affetti rispettivamente da fibrillazione permanente e non permanente in terapia anticoagulante (warfarin o idraparinix).

Orbene, la FA non permanente era presente in 2.072 pazienti di cui circa 1/6 era affetto anche da scompenso cardiaco. Un totale di 2.484 pazienti presentava FA permanente con un grande burden di scompenso cardiaco (circa il 30%). L'incidenza dell'outcome composito costituito da morte per tutte le cause, stroke e cardioembolismo era più alta nei pazienti affetti da FA permanente e la coesistente presenza di scompenso cardiaco si dimostrava un predittore negativo per ambedue le popolazioni di pazienti affetti dai due tipi di FA. All'analisi multivariata erano associate all'outcome composito diverse variabili quali: permanenza della FA, creatinina sierica, storia di pregressi eventi cardio e cerebrovascolari. In sostanza, nell'analisi post hoc dello studio AMADEUS viene confermato il maggior rischio di morte cardiovascolare, stroke ed embolismo sistemico tra i pazienti anticoagulati affetti da FA permanente ed il ruolo dello scompenso cardiaco nel peggiorare l'outcome indipendentemente dal tipo di FA <sup>9</sup>.

In una recente metanalisi di vari trial del decennio scorso è stato evidenziato come il rischio di stroke nei pazienti anticoagulati con warfarin si sia nel tempo ridotto in ragione della maggiore attenzione al rispetto del range terapeutico di INR compreso tra 2.0 e 3.0. Tuttavia, gli Autori hanno sottolineato come anche il controllo dei fattori di rischio cardiovascolari, nella fattispecie ipertensione e dislipidemia, sia cruciale nella riduzione del rischio di stroke. In questo studio, gli Autori hanno analizzato 8 studi randomizzati controllati includenti più di 32.000 soggetti. Nell'ambito dei bracci di trattamento, il rischio di ictus per anno variava dall'1.2% al 2.3%. Viceversa il rischio di emorragie maggiori variava dall'1.4% al 3.4% per anno. In particolare, il rischio residuale di stroke era sensibilmente maggiore tra i pazienti con età >75 anni, di sesso femminile, con anamnesi positiva per stroke e attacco ischemico transitorio. Chiaramente, il rischio era aumentato dalla coesistenza di comorbidità quali scompenso cardiaco, ipertensione, età, diabete <sup>10</sup>.

Di conseguenza è evidente che il rischio residuo di stroke tra i pazienti scoagulati sia espressione non solo del fallimento della terapia anticoagulante ma sia imputabile anche a numerose variabili cliniche, come il tipo di FA, il genere e la copresenza e scarso controllo dei vari fattori di rischio cardiovascolare (fig. 1). Nonostante tutto, è evidente come l'approccio a questo complesso problema clinico debba essere multidisciplinare, al fine di minimizzare il fallimento terapeutico e ridurre l'impatto dei singoli fattori di rischio cardio-cerebrovascolare. Ciò potrebbe auspicabilmente contenere la morbilità e la mortalità dell'ictus cerebrali.

Fattori determinanti un incremento del rischio residuo di ictus in corso di terapia anticoagulante per fibrillazione atriale.

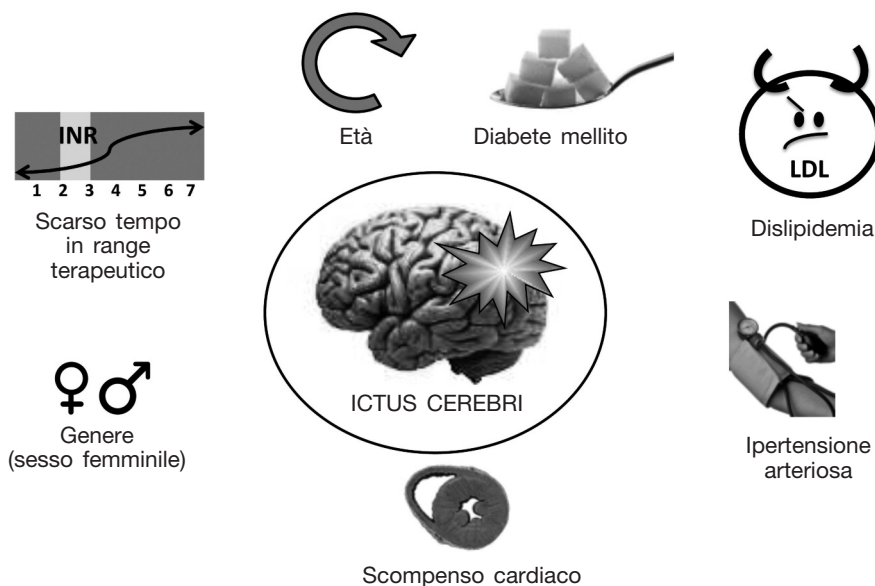


Fig. 1. Il rischio residuo per ictus in corso di terapia anticoagulante.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al.; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J* 2016 Aug 27; pii: ehw210
- 2) January CT, Wann LS, Alpert JS et al. ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014 Dec 2; 130(23):2071-104
- 3) Raviele A, Disertori M, Alboni P et al.; Associazione Italiana di Aritmologia e Cardioritmologia. AIAC Guidelines on the management and treatment of atrial fibrillation. Update 2013. *Associazione Italiana di Aritmologia e Cardioritmologia. G Ital Cardiol* 2013 Mar; 14(3):215-40
- 4) World Health Organisation. 2004: The atlas of heart disease and stroke. Available at [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/resources/atlas/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/)
- 5) WHO Cardiovascular Diseases Fact Sheet No. 317. Updated January 2015 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
- 6) Mani H, Lindhoff-Last E. New oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a review of pharmacokinetics, safety, efficacy, quality of life, and cost effectiveness. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8:789-798
- 7) Freedman B, Martinez C, Katholing A, Rietbrock S. Residual Risk of Stroke and

Death in Anticoagulant-Treated Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol* 2016; 1:366-368

- 8) *Lundberg GP, Volgman AS*. Burden of stroke in women. *Trends Cardiovasc Med* 2015; 20: S1050-1738
- 9) *Senoo K, Lip GY, Lane DA, Büller HR, Kotecha D*. Residual risk of stroke and death in anticoagulated patients according to the type of atrial fibrillation: AMA-DEUS Trial. *Stroke* 2015 Sep; 46(9):2523-8
- 10) *Agarwal S, Hachamovitch R, Menon V*. Current trial-associated outcomes with warfarin in prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012; 172:623-631